

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

-891

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean, Jacques FAYARD

né le 26 Juillet 1934 à MONTGERON (S. & O.)

Diplômé de l'Institut de Malariologie
de l'Université de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE "L'ASPERGILLOSE BRONCHIQUE"

Président : Mr. H. GALLIARD, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jean, Jacques FAYARD

né le 26 Juillet 1934 à MONTGERON (S. & O.)

Diplômé de l'Institut de Malariologie
de l'Université de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE "L'ASPERGILLOSE BRONCHIQUE"

Président : Mr. H. GALLIARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut
 ASSESSEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
	N.
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	N.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Anne)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
» (Prof ^r à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)
 Hygiène et médecine préventive
 » » (Prof^r à titre personnel)
 Médecine du Travail
 Médecine légale
 Microbiologie (Bactériologie et virologie)
 Parasitologie
 » (Prof^r à titre personnel)
 Pathologie chirurgicale
 » » (Prof^r à titre personnel)
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 Pathologie respiratoire
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie
 » (Prof^r à titre personnel)
 Physiologie
 » (Prof^r à titre personnel)
 » » »
 Physiologie et pathologie obstétricale
 Physique médicale
 » » (Prof^r à titre personnel)
 Radiologie médicale
 Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
 Thérapeutique

MM.
 TURPIN (R.)
 JOANNON (P.)
 DEPARIS (M.)
 DESOILLE (H.)
 PIÉDELIEVRE (R.)
 FASQUELLE (R.)
 GALLIARD (H.)
 BRUMPT (L. C.)
 COUVELAIRE (R.)
 LAURENCE (G.)
 LAVIER (G.)
 MERKLEN (F.-P.)
 MILLIEZ (P.)
 TURIAF (F.)
 BOUDIN (G.)
 CHEYMOL (J.)
 LÉVY (Mlle J.)
 BINET (L.)
 BARGETON (D.)
 PARROT (J.)
 LEPAGE (F.)
 DOGNON (A.)
 DJOURNO (A.)
 DESGREZ (H.)
 LÉGER (L.)
 CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.
 Anatomie { CABROL (G.)
 COUINAUD (G.)
 OLIVIER (G.)
 GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
 pr. s. ch.
 Anatomie pathologique . . . { BUSSE (F.)
 GOUYGOU (Ch.)
 ORCEL (L.)
 PAILLAS (J.)
 Anesthésiologie VOUREH (G.)
 Bactériologie { BARBIER (P.)
 CHRISTOL (D.)
 TOURNIER (P.)
 Biochimie médicale { DESGREZ (P.), pr. s. ch.
 POLONSKI (J.), m. conf.
 Biologie appliquée à l'Éducation
 Physique et aux Sports . . . PLAS (F.)
 Carcinologie { DENOIX (P.)
 MATHE (G.)
 Dermato-Syphiligraphie . . DUPERRAT (B.)
 Electro-Radiologie LEDOUX-LÉBARD (G.)
 Hématologie { BILSKI-PASQUIER (G.)
 DAUSSET (J.)
 Histologie { COUJARD (R.) pr. s. ch.
 MAROIS (M.)
 RACADOT (J.)
 Hydrologie CORNET (A.)
 Hygiène { BOYER (J.), pr. s. ch.
 CORRE-HURST (Mme L.)
 Maladies infectieuses . . . { BASTIN (R.)
 DUPONT (V.)
 DEROBERT (L.), pr. s. ch.
 Médecine légale { HADENGUE (A.)
 FOURNIER (E.)
 GUENIOT (M.)
 Médecine du travail ALBAHARY (G.)
 Neurologie LHERMITTE (F.)
 GRANJON (A.)
 HERVET (E.)
 LE LORIER (G.)
 Obstétrique { MORIN (P.)
 MUSSET (R.)
 ROBEY (M.)
 THOYER-ROZAT (J.)

MM.
 Ophtalmologie { BRÉGEAT (P.)
 SARAUX (H.)
 Orthopédie { JUDET (R.)
 RAMADIER (J.)
 Oto-rhino-Laryngologie . . DEBAIN (J.)
 Parasitologie CHABAUD (A.)
 BARCAT (J.)
 BINET (J.-P.)
 CAUCHOIX (J.)
 CHATELIN (G.-L.)
 DUBOST (Ch.)
 DUBOST (Cl.)
 Pathologie chirurgicale . . { FAUREL (J.)
 FLABEAU (F.)
 GERMAIN (A.)
 LOYGUE (J.)
 MERCADIER
 PERROTIN (J.)
 ROBERT (H.)
 THOMERET (G.)
 Pathologie exotique . . . SCHNEIDER (J.)
 Pathologie expérimentale . { CROSNIER (J.)
 HARTMANN (L.)
 LÉPER (J.)
 MAURICE (J.)
 RICHEL (G.)
 AUSSANNAIRE (M.)
 BOUR (H.)
 BOUVIER (J.)
 BOUVRAIN (Y.)
 BRICAIRE (H.)
 BRISSAUD (H.)
 BROCARD (H.)
 BUGE (A.)
 CASTAGNE (P.), m. conf.
 Pathologie médicale . . . { CATINAT (J.)
 CONTAMIN (F.)
 COURY (G.)
 FREZAL (J.)
 HOUSSET (E.)
 LAROCHE (Cl.)
 LESOBRE (R.)
 MAGREZ (G.)
 NICK (J.)
 PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch.
 ROYER (P.)
 WOLFROMM (R.)

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	NOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÊ (D.)
	POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		
Pharmacologie	BOISSIER (J.)	Stomatologie	CERNÉA (P.)
	LECHAT (P.)		CHAPUT (M ^{me} A.), m.c. agr.
Physiologie	DEJOURS (P.)	Thérapeutique	GRELLET (M.)
	GOUGEROT (L.), m. conf.		CHASSAGNE (F.)
Physique médicale	pr. s. ch.		LAMOTTE (M.)
	KELLERSHORN	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)		MAYER (M.)
	ABELINE (A.), pr. s. ch.	Clinique ophtalmologique .	RAVINA (J.)
	HUGUIER (J.)		DESVIGNES (P.)
	OLIVIER (C.)		OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)	Clinique oto-rhino-laryngo-	
	POILLEUX (F.)	logique	MADURO (R.)
	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique et pué-	
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	riculture	LAPLANE (R.)
	DOMART (A.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
	PERRAULT (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)	Médecine légale	GAULTIER
	THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME,

A MES PARENTS,

A OLIVIER .



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543711_0043

A mon Maître, Monsieur le Professeur GALLIARD

En hommage respectueux.

Avec l'expression de ma gratitude pour
avoir accepté la présidence de ma thèse.

A mon Maître, Monsieur le Docteur R. SAUVAGE,

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Chirurgien-chef de l'Hôpital Marie-Lannelongue,

Qu'il reçoive ici mes sincères remerciements pour les précieux enseignements qu'il m'a donnés dans son service.

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur H. Le BRIGAND
Chirurgien des Hôpitaux de Paris,

En témoignage de mon respect et de ma
gratitude.

A Monsieur le Docteur G.D. PESLE

Médecin-chef de l'Hôpital Marie Lannelongue,

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance pour l'aide et les conseils qu'il a apportés à l'élaboration de ce travail.

A Monsieur le Docteur ANSEL

Chef des Travaux Pratiques de Parasitologie de la Faculté de
Médecine de Paris

Pour l'honneur qu'il ma fait en m'éclair-
rant de ses connaissances et pour l'intérêt
qu'il a bien voulu porter à ce travail.

Avec l'expression de ma gratitude.

A Monsieur SEGRETAİN,

Chef de Laboratoire de Mycologie et de Biologie Végétale de
l'Institut Pasteur.

En témoignage de ma reconnaissance
pour l'accueil qu'il m'a toujours réservé,
et pour les documents et travaux qu'il
m'a fait connaître.

A tous mes Maîtres de l'Institut de
Malariologie et de Médecine Tropicale.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux .

INTRODUCTION

=====

L'aspergillose broncho-pulmonaire prend une place de plus en plus grande en clinique humaine, et si de nombreux auteurs, français notamment, se sont attachés sérieusement à son étude, des points importants restent encore à élucider.

L'inhalation de spores d'*Aspergillus fumigatus*, pourrait déterminer chez l'homme une lésion bronchique permettant au parasite de croître et de fructifier in situ (Aspergillôme bronchectasiant primitif). Parfois, ce parasite se développe dans une cavité préformée : caverne tuberculeuse, abcès chronique, kyste bronchique etc... (Aspergillôme bronchectasiant secondaire).

Nous connaissons bien toutes les manifestations cliniques qui surviennent lorsque l'aspergillôme se développe depuis longtemps. Il entraîne peu à peu des réactions locales, focales et générales qui peuvent être très importantes. Et nous pouvons dire que, malheureusement, le diagnostic d'aspergillôme bronchique est porté à la période des complications.

Ce que nous avons tenté de mettre au clair dans cette thèse porte sur quatre points essentiels :

1 - Peut-on faire précocément le diagnostic d'aspergillose bronchique lors des manifestations cliniques allergiques respiratoires correspondant aux premières infestations de l'organisme par *Aspergillus fumigatus* ?

2 - Peut-on étayer le diagnostic par des examens complémentaires paracliniques (cuti-réactions, intra-dermo-réactions) ou de laboratoire (réaction de précipitation sur gélose, électrophorèse). Quelle valeur accorder à ces examens ?

3 - Quelle est la constitution exacte des lésions anatomo-pathologiques déterminées par le développement d'*Aspergillus fumigatus* au niveau du tissu bronchique ? Quelles sont les réactions sur le parenchyme pulmonaire avoisinant ?

4 - Enfin, que peut-on attendre, à l'heure actuelle du traitement chirurgical de l'Aspergillôme bronchectasiant ? Quelles sont les incidences et les complications opératoires ou post-opératoires qu'il faut connaître ? Et si, actuellement, la solution chirurgicale semble la seule à guérir ces malades, qu'est-on toutefois en droit d'attendre du traitement médical ?

Notre travail comprend donc quatre grandes parties :

1 - l'aspergillose bronchique et les désordres allergiques respiratoires qu'elle détermine,

2 - les réactions immunologiques et sérologiques dans l'aspergillose bronchique,

3 - étude histologique des parois aspergillaires,

4 - Traitement chirurgical et médical de cette affection.

ASPERGILLOSE ET DESORDRES ALLERGIQUES

=====

L'importance jouée par les pneumallergènes en clinique humaine est reconnue par de nombreux auteurs. Les spores de champignons et en particulier celles d'*Aspergillus fumigatus*, ont été citées par Leuwen comme jouant un tout premier rôle dans les désordres allergiques d'ordre respiratoire. Feinberg et Mannsell ont insisté, également, sur le rôle joué par *A. fumigatus*.

Parallèlement à cette mise en évidence du rôle allergisant des spores de champignons inhalées, de nombreux travaux ont mis en évidence les principales composantes des manifestations allergiques au niveau du tractus bronchique.

Notre but est donc d'essayer :

- de dégager le rôle d'*A. fumigatus* en tant qu'agent déclenchant de manifestations "d'hypersensibilisation bronchique".
- de suivre l'évolution des réactions de l'organisme lors des réinfestations successives, en notant parallèlement les modifications biologiques,
- de tenter enfin d'apporter une classification des phases successives qui s'enchainent depuis le premier contact entre l'allergène d'*A. fumi-*

gatus et l'organisme, jusqu'à la formation de l'aspergillôme bronchectasiant (O. Monod, G.D. Pesles).

=====

Il est frappant de constater :

- l'apparition de manifestations allergiques respiratoires lors d'inhalation des spores d'A. Fumigatus,
- l'importance accordée à ce sujet par certains auteurs (Pesle, Pepys et collaborateurs),
- l'explication logique que l'on pourrait donner à ces faits en s'aidant des travaux étio-pathogéniques récents sur l'asthme (évolution des lésions qui se créent sur une bronche primitivement saine).

1 - Rappel des observations où apparaît certain l^r rapports entre manifestations allergiques et premières infestations aspergillaires.

A - En 1956 : G.D. Pesle étudiait les trois formes cliniques d'aspergillose bronchique. Sa classification était la suivante :

a - Bronchite aspergillaire asthmatiforme ou allergique :

Pesle, se basant sur des données personnelles et sur celles de différents auteurs (Ruiz Moreno, Bachmann, Hinson et Moon, Pasteur-Vallery-Radot, Segretain, Campbell, etc...) isole ainsi un syndrome correspondant à l'inhalation de spores d'A. Fumigatus.

Dominant dans ce syndrome :

- Toux ,
- Dyspnée ,
- Décalage thermique ,
- Images radiologiques variables et labiles ,

b - Bronchite aspergillaire muco-membraneuse

Dans cette forme, il y a exacerbation des signes précédents, mais en plus :

- l'expectoration devient un des caractères cliniques dominants ,
- à ce stade le champignon s'est multiplié et est rejeté dans l'expectoration (bouchon ou tampon muqueux),
- les signes cessent dès que la masse fungique est éliminée lors des accès de toux.

Mais, à cette époque, l'état exact de la muqueuse bronchique pendant les crises dyspnéiques restait inconnu.

c - Aspergillôme bronchectasiant

C'est l'ensemble : masse aspergillaire
segment bronchique environnant

Apparaissent à ce stade : hémoptysies
image en grelot

Ces signes sont d'autant plus évocateurs que :

- les bacilloscopies sont négatives
- l'expectoration contient le champignon.

B - D'autres auteurs signalent aussi l'importance de cette note allergique à type d'hypersensibilité bronchique.

a - En 1939

R. Warmé cite dans sa thèse une épidémie survenant chez des ouvriers pelleteurs de grains. Les symptômes cliniques dominants étaient :

- Toux
- Constriction thoracique
- Expectoration abondante séro-muqueuse.

L'atteinte quasi-totale de tous les ouvriers travaillant dans cette malterie et présentant tous les symptômes d'une manifestation allergique respiratoire, évoqua la possibilité d'une infestation allergénique massive.

L'expectoration de ces malades contenait *A. Fumigatus*. Les premiers symptômes morbides coïncidaient avec l'apparition de moisissures sur les grains d'orge que l'on maltait.

On peut donc dire que ces sujets avaient présenté tous les symptômes :

- pour les uns de bronchite aspergillaire asthmatiforme,
- pour les autres, de bronchite aspergillaire muco-membraneuse.

b - En 1952

Hinson, Moon, Plummer, rapportent trois cas de manifestations allergiques respiratoires en rapport avec l'inhalation de spores d'*A. Fumigatus*.

Leur description semble correspondre à une bronchite aspergillaire muco-membraneuse.

c - En 1958

Citron et Pepys décrivent douze cas d'asthme bronchique avec positivité :

- de l'intra-dermo-réaction à l'aspergillus,
- du test d'inhalation bronchique à l'extrait d'A. Fumigatus.

Dans l'aspergillôme broncheectasiant avec ou sans asthme, l'intra-dermo-réaction est positive ; le test d'inhalation bronchique est seulement positif dans les cas associés à l'asthme. Dans sept cas où A. Fumigatus a été trouvé dans l'expectoration - sans certitude d'infection mycosique - ces tests étaient négatifs.

d - En 1959

Pepys et ses collaborateurs essayèrent d'établir la parenté possible entre les diverses espèces d'Aspergillus d'une part, et les divers désordres allergiques respiratoires d'autre part.

- Généralités

A. Fumigatus fut recherché dans l'expectoration de 2080 malades présentant des symptômes divers d'ordre respiratoire. Le champignon fut trouvé dans 145 cas. Sur ces 145 malades, 27 furent hospitalisés pour investigations complémentaires : notamment tests d'hypersensibilité bronchique. Les désordres allergiques personnels et familiaux de ces malades furent mis en évidence. L'éosinophilie fut recherchée dans l'expectoration et dans le sang périphérique. Les réensemencements des crachats furent répétés. Des tests cutanés furent faits chez tous les malades, avec des extraits : d'Aspergillus, d'Alternaria, de Canthida, de Cladosporium, de Pénicillium, de graminées, de pollens, de poussières de maison. 5 malades eurent une bronchographie lipiodolée. Chez 8 malades le sinus maxillaire fut lavé et le produit de lavage futensemencé.

L'hypersensibilité bronchique fut déterminée en donnant des aérosols d'extraits carbo-salins d'A. Fumigatus à tous les malades et des aérosols d'allergènes appropriés chez douze malades. Des mesures répétées de V E M S furent effectuées dans les quinze minutes suivantes : toute chute de V E M S traduisait une hypersensibilité bronchique.

= Examen de l'expectoration

= Technique :

Homogénéisation des crachats avec de l'extrait pancréatique et ensemencement direct sur plaque au Sabouraud-dextrose (37). Les cultures poussent en moins de 48 heures avec leur aspect gris foncé typique.

= Résultats :

Sur les 145 cas on notait :

- = Asthme : 42 cas
- = Asthme et éosinophilie pulm. : 17 cas
- = Eosinophilie pulmonaire : 4 cas
- = Mycetome : 4 cas
- = Bronchites : 37 cas
- = D.D.B. : 9 cas
- = Tuberculose : 9 cas
- = Pneumonies : 7 cas
- = Carcinome bronchique : 6 cas
- = B.B.S. : 2 cas
- = Variables : 3 cas

L'incidence de découverte d'A. Fumigatus dans l'expectoration de sujets asthmatiques ou non est donnée dans le tableau suivant :

	MALADES ASTHMATIQUES			MALADES NON ASTHMATIQUES		
	Nombre de Malades	POSITIF		Nombre de Malades	POSITIF	
		Nombre	Pourcentage		Nombre	Pourcentage
1er ensemencement	315	26	<u>8,3%</u>	1.000	34	<u>3,4%</u>
2ème "	167	13	<u>7,8%</u>	402	6	<u>1,5%</u>
3ème "	89	5	5,6%	150	4	2,7%
4ème "	54	4	7,4%	61	2	3,3%
5ème "	20	3	15 %	17	3	17,6%
6ème "	18	1	12%	0	—	—
7ème "	7	2		0	—	—

Il fallait éviter l'idée préconçue qui engageait à rechercher avec plus de soin le champignon chez les malades asthmatiques ou porteurs d'éosinophilie pulmonaire. 7 réensemencement successifs furent effectués pour chaque culture négative.

- Ainsi, 8,3% des asthmatiques furent positifs dès le premier ensemencement contre 3,4% chez les malades non asthmatiques. Le champignon est donc mis plus souvent en évidence chez les sujets atteints de manifestations allergiques respiratoires.

- Chez 23 malades, d'autres espèces d'*Aspergillus* furent trouvés :

- A, Niger : 11 cas
- A, Nidulans : 5 cas
- A, Terreus : 4 cas
- A, Flavus : 2 cas
- A, Candidus : 2 cas
- A, Versicolor : 1 cas

4 malades sur 11 étaient parasités à la fois par A.Niger et A.Fumigatus.

4 malades sur 5 étaient parasités à la fois par A.Fumigatus, A.Terreus, A. Nidulans.

Chez 9 malades infestés par A.Fumigatus 7 étaient des asthmatiques, 2 des bronchitiques. La conclusion des auteurs est la suivante : A.Fumigatus est lié au diagnostic de l'asthme bien plus souvent que les autres espèces.

- Tests de sensibilisation bronchique

- Technique :

On fit des investigations chez 27 malades dont 23 étaient asthmatiques. Les malades inhalèrent des aérosols d'extraits carbo-salins d'A. Fumigatus. La réaction fut considérée comme positive lorsque l'aérosol entraînait une chute de V E M S avec ou sans asthme.

Ces symptômes étaient rapidement soulagés par l'aleudrine.

16 malades sur 27 eurent des réactions positives avec l'extrait d'A. Fumigatus.

- Résultats :

- 8 malades sur ces 16 avaient des antécédents allergiques familiaux.

- 14 malades étaient de grands asthmatiques,

- 11 malades étaient de vieux asthmatiques,

- 3 malades étaient des asthmatiques récents,

- 13 malades sur 16 présentaient des images pulmonaires fugaces et mobiles de topographie segmentaire, ou difficilement systématisable.

Pendant ces épisodes, l'expectoration était riche en mycelliums du champignon.

- 5 malades eurent une bronchographie lipiodolée. Elle montrait des dilatations anormales des bronches développées aux dépens des zones qui avaient présenté antérieurement des ombres fugaces (analogie avec les constatations du Pr. Turiaf).

- 4 malades sur 5, à la bronchoscopie, présentait une obstruction d'un segment bronchique par de gros bouchons muqueux (analogie avec les tampons de Plummer, Hinson et Moon).

- 16 malades eurent des réactions cutanées positives à l'extrait d'A. Fumigatus.

- 4 malades étaient porteurs d'aspergillome broncheectasiant (grelot typique). Dans 2 cas, le champignon s'était développé dans une cavité néoformée. Dans un troisième cas, il s'était développé dans une

bronche partiellement rétrécie (le développement de l'aspergillome semble donc favorisé par l'existence préalable d'une anomalie broncho-pulmonaire).

- 1 malade sur ces 4 étaient , en plus, un asthmatique de longue date. Mais 2 autres n'étaient ni asthmatiques ni sensibles aux aérosols d'extraits d'A. Fumigatus.

- 8 malades eurent des lavages de sinus maxillaire. Le champignon fut mis en évidence chez 2 d'entre eux. Chez un malade l'aspect des sécrétions nasales rappelait celui des sécrétions bronchiques.

e - En 1961

Rongières et Pesle publient un document sur la maladie des batteurs. Les malades présentent des manifestations dyspnéiques intenses avec toux et expectoration. On isole alors A. Fumigatus de l'expectoration de tous ces malades.

f - Nous pourrions encore citer de nombreuses observations établissant des rapports entre l'infestation aspergillaire et les accidents "d'hypersensibilisation bronchique".

Récemment, chez 2 malade hospitalisés au Centre Chirurgical Marie Lannelongue pour aspergillôme bronchectasiant, des accidents typiques de dyspnéeasthmatoïde ont été retrouvés dans les antécédents.

2 - Physiopathologie et composantes étiologiques de l'asthme

Les travaux récents effectués sur l'allergie respiratoire permettent de différencier trois stade évolutifs :

A - Stade de broncho-pathie vaso-motrice et catarrhale initiale (Turiaf)

Pour Gallien, l'asthme était causé par des humeurs épaisses et filantes occupant les voies aériennes.

Cette théorie catarrhale et vaso-motrice reprise par Beau puis Parrot a été confirmée en bronchoscopie par Perrault et Philbert.

Lors de la crise, caractérisée par : dyspnée, toux, expectoration modérée, la bronchoscopie a permis de mettre en évidence :

- une muqueuse bronchique oedématiée, mamelonnée, siège d'une congestion intense,
- un oedème pariétal considérable,
- une hypersécrétion bronchique,
- une infiltration cellulaire polymorphe avec éosinophilie cytoplasmique prédominante.

Les auteurs ont retrouvé, de plus :

- un véritable bouchon muqueux, d'importance variable, obstruant parfois toute la lumière d'une bronche (Turiaf) ou localisé à un groupe de bronches terminales. Les cellules de la muqueuse bronchique sont gonflées de mucus et ont tendance à s'exfolier.
- enfin, la discrétion des phénomènes d'hyperhémie et d'oedème fut notée dans de nombreux cas d'asthme.

Outre cet ensemble hypersécrétant, ces auteurs ont encore décrit une hypertrophie de la musculature pariétale et même, dans certains cas, une augmentation de diamètre de la bronche avec amincissement de la paroi (mais jamais de bronchospasme vrai).

Cet ensemble de symptômes ne correspond donc qu'à des phénomènes locaux, strictement localisés à l'arbre bronchique.

B - Stade d'aggravation de la bronchopathie initiale.

A ce stade , les phénomènes locaux sont dépassés. Les réinfestations par l'allergène ayant provoqué les premières manifestations, vont entraîner en plus des réactions humorales par conflit antigène-anticorps.

Les cellules marquées par l'antigène lors des premières infestations vont devenir des cellules sensibilisées. Si l'antigène pénètre à nouveau dans l'organisme, il va s'unir aux anticorps préformés.

Cette union antigène-anticorps qui réalise la réaction allergique immunologique, libère de l'histamine. L'histamine devient l'agent déterminant de la crise allergique.

En bronchoscopie, les crises se caractérisent par :

- l'importance diffuse de la vaso-dilatation bronchique et de l'hyperhémie,
- l'importance, également , de l'hypersécrétion muqueuse,
- l'accroissement de la perméabilité capillaire.

Ces manifestations peuvent rester localisées ou se généraliser et réaliser au maximum un tableau de choc.

Biologiquement :

- La nature intime de la réaction antigène-anticorps serait pour Goldlowski d'ordre enzymatique. Il existe dans tout système cellulaire, un matériel enzymatique protéolytique , capable de dégrader toute

molécule jusqu'au stade de catabolite atoxique dépourvu de propriété antigénique. La sensibilisation apparaîtrait lorsque les enzymes protéolytiques déficients ne dégradent qu'incomplètement ces protéines. Les PROTEOSES, produits intermédiaires de ce métabolisme inachevé, seraient particulièrement toxiques.

Toujours pour Godlowski, le rôle de l'antigène serait précisé - ment de stimuler le noyau cellulaire et de promouvoir la formation d'une nouvelle protéinase si celles, déjà présentes, sont insuffisantes à dégrader l'allergène. Cette nouvelle protéinase spécifique, induite par l'allergène, c'est l'anticorps. Fonctionnellement déficiente à son tour, les protéoses seront alors libérées et la cellule sera devenue sensibilisée. C'est donc la déficience de la réaction antigène-anticorps, qui serait paradoxalement, responsable de la succession des crises allergiques.

La bronchographie lipiodolée :

- Comme l'a montré le Pr. Turiaf, des modifications de la structure bronchique apparaissent chez tous les sujets qui font des crises d'asthme à répétition : véritables dilatations bronchiques moniliformes ou cylindriques

C - Transformation éosinophile ultime

Enfin toute cellule vivante, incapable de dégrader les protéines étrangères peut devenir éosinophile. La cellule subit une transformation amiboïde, quitte son tissu d'origine (ce qui est facile pour une cellule bronchique) emmenant avec elle ses propriétés réactogènes.

3 - Application aux manifestations allergiques respiratoires déterminées par l'inhalation des spores d'A. Fumigatus.

Nous avons tenté, à partir de ces faits, de donner une explication possible aux différentes formes cliniques de l'Aspergillome bronchique.

Les trois formes cliniques d'Aspergillose bronchique décrites par G.D. Pesle en 1956 pourraient, peut-être, être considérées comme trois formes évolutives d'une maladie cyclique dont l'aspergillome bronchectasiant constituerait le dernier stade ; les désordres locaux dus aux agressions successives par A. Fumigatus, favorisant le développement d'un aspergillôme primitif. Cette hypothèse semble, dans le principe tout au moins, avoir été admise par Monsieur Ansel et par Monsieur Ségrétain.

A - Stade primaire : correspondant au premier contact de l'allergène avec l'organisme.

Que se passe-t-il, en effet, dans une forme typique chez un sujet à bronches saines, mis en contact avec un taux élevé d'allergène d'A. Fumigatus ?

La théorie catarrhale et vaso-motrice de Beau et Parrot, reprise par Perrault et Philbert, pourrait nous permettre de l'expliquer.

Cliniquement :

C'est une période d'épisodes dyspnéiformes avec : toux et expectoration séreuse.

Bronchoscopiquement :

Les bronches seraient le siège de trois phénomènes réversibles :

- hyperhémie et oedème pariétal
- hypersécrétion bronchique
- infiltration cellulaire polymorphe.

La formation d'un véritable bouchon muqueux a été retrouvée très souvent à cette période. Hinson, Moon, Plummer en 1952 avaient déjà bien mis en évidence la présence de ces bouchons muqueux ou "tampons" bloquant complètement un territoire bronchique.

On pourrait donc concevoir que l'organisme tente, lors des premiers accès dyspnéiformes :

1 - de diluer l'allergène inhalé dans du mucus bronchique (hypersécrétion), d'autant plus facilement qu'un composé voisin de la hyaluronidase serait sécrété localement.

2 - d'empêcher son "installation" sur la paroi bronchique en provoquant une réaction oedémateuse très importante à son niveau.

3 - d'augmenter le pouvoir d'expulsabilité des bronches en dilatant le calibre de celles-ci et en renforçant la trophicité musculaire des parois (rôle de l'histamine).

4 - de diminuer l'apport d'oxygène nécessaire au métabolisme du champignon par la formation du "tampon" muqueux obstruant passagèrement la lumière d'une bronche.

Les spores inhalées d'A. Fumigatus sont donc considérées par le tissu bronchique comme de véritables corps étrangers qu'il faut éliminer à tout prix.

En conclusion :

Ou bien le sujet rejette dans son expectoration les spores inhalées et tout rentre dans l'ordre. L'accès d'allergie bronchique étant alors considéré comme une véritable réaction de défense.

Ou bien le sujet se trouve à nouveau en proie à des réinfestations successives (telles qu'elles sont possibles lors de certains travaux agricoles) et on passerait alors au stade secondaire de la maladie.

B - Stade secondaire ou stade de réinfestation

Lors des premières infestations, l'organisme n'avait réagi que par un moyen mécanique localisé aux bronches, cherchant à éliminer les corps étrangers bronchiques. Et, en fait, on ne pouvait pas encore parler d'allergènes au sens immunologique du terme.

On pourrait supposer que lors des réinfestations successives à A. Fumigatus, l'organisme s'aiderait, non seulement de manifestations allergiques bronchiques, mais aussi de manifestations allergiques générales.

Tout se passerait comme s'il y avait un épuisement des réactions allergiques locales. L'organisme ferait alors appel à un processus de défense général dont le point de départ électif serait bronchique -(tissus choc): c'est le conflit antigène-anticorps.

Les réinfestations successives joueraient donc le rôle de facteur aggravant.

Localement :

Les signes cliniques sont plus marqués encore, que lors du stade primaire.

Il y a accroissement de la perméabilité capillaire, favorisant les contacts entre l'antigène et les humeurs. Le corps étranger aspergillaire devient un véritable antigène aspergillaire. Cet antigène avec son architecture chimique propre détermine alors un conflit.

- Réaction antigène-anticorps

Ce conflit à point de départ bronchique, tenterait de seconder les réactions bronchiques locales défaillantes.

Nous avons vu que la nature intime de cette réaction serait de nature enzymatique.

Toute cellule bronchique posséderait un équipement enzymatique protéolytique, capable de dégrader toute molécule de l'antigène aspergillaire protéique, jusqu'au stade de métabolite atoxique, c'est-à-dire sans propriétés allergisantes.

Lors des réinfestations successives par *A. Fumigatus*, les cellules bronchiques s'épuiseraient et leur matériel protéolytique notamment. Donc, à ce stade, les protéines constitutives de l'antigène aspergillaire seraient incomplètement dégradées. Le champignon resterait au contact de la bronche, n'ayant qu'une ébauche de catabolisme. Les produits de catabolisme incomplet ou Protéoses, seraient susceptibles d'entraîner par les cellules bronchiques l'élaboration d'une protéinase spécifique ou anticorps anti-*As. Fumigatus*. Ce système s'épuiserait lui-même peu à peu. Cet épuise-

sement progressif du second système de défense de l'organisme serait à l'origine de "l'exhaltation" des réactions mécaniques bronchiques. Le sujet serait un "hypersensibilisé bronchique" (Pepys et ses collaborateurs).

Tout contact nouveau avec l'allergène, toute réinfestation entraînerait d'emblée des manifestations très importantes:

- accentuation et répétitions des crises asthmatiformes
- importance des épisodes tussigènes
- augmentation de l'expectoration, qui devient séro-muqueuse, voire sanglante,

La répétition de ces crises "d'hypersensibilisation" bronchique favoriserait la formation de dilatations bronchiques monoliformes ou sacciformes qui se verraient dans tous les asthmes anciens (Turiaf).

Cette anomalie bronchique irréversible pourrait devenir, lors d'une réinfestation - même accidentelle - le point de départ de l'accroissement et de la fructification du champignon. Ce serait le troisième stade, ou stade de l'aspergillôme bronchectasiant.

C - Stade tertiaire ou stade de l'aspergillôme bronchectasiant

Dans les stades précédents, nous avons assisté à l'épuisement des cellules bronchiques, et à la tentative de secours apportée par les réactions antigène-anticorps. Certaines cellules bronchiques seraient incapables de réduire les protéines allergiques des spores d'A. Fumigatus. Elles deviendraient amiboides, subiraient une transformation éosinophile, puis quitteraient leur support bronchique, emmenant avec elles leurs propriétés réactogènes.

On pourrait donc admettre que certains territoires bronchiques, sièges de dilatations moniliformes ou cylindriques, fragilisés par des cellules en voie d'épuisement, ou même "décapés" par la perte de cellules en voie de lyse éosinophile, favoriseraient le développement et l'accroissement d'A. Fumigatus, d'autant qu'en certains points, les propriétés réactogènes n'existeraient plus.

La masse fungique se développerait, provoquerait une "ectasie" bronchique, facile en regard de ce tissu fragilisé. Il se formerait un Aspergillome bronchectasiant "primitif".

4 - Conclusion

Tandis que G.D. Pesle classait l'Aspergillose bronchique en 3 formes cliniques, on serait tenté d'affirmer qu'il s'agissait de 3 formes évolutives d'une maladie cyclique dont l'aboutissant serait l'aspergillôme bronchectasiant (O. Monod , G.D. Pesle).

Un sujet correctement traité à l'un des 2 premiers stades peut parfaitement guérir par un traitement non spécifique. D'après la théorie étiopathologique de l'asthme dont nous sommes partis, un traitement à base de :

- drainage bronchique,
- fluidifiants bronchiques
- antibiotiques interdisant les surinfections locales

doit assurer la guérison.

Tout sujet peut ne faire qu'une forme allergique pure ou bien développer une forme muco-membraneuse. Et en fait, si la distinction immunologique est bien différenciée, il est certain que sur le plan clinique il peut y avoir

intrication entre celles-ci surtout lorsque les premières infestations sont massives . Mais, nous pouvons peut-être dire que tout sujet porteur d'un aspergillôme bronchectasiant a eu à subir les 2 premières formes de cette maladie cyclique que constitue l'aspergillose bronchique.

Discussion

Nous imaginons bien que l'établissement d'une telle théorie cyclique de l'aspergillose bronchique, même basée sur des travaux dignes de foi tels que ceux effectués par Perrault, Turiaf et Goldlowski puisse poser certains problèmes.

Ces problèmes sont les suivants :

1 - Pourquoi un sujet est-il porteur d'un seul aspergillôme bronchectasiant alors que plusieurs localisations seraient parfaitement plausibles, d'autant que les lésions sont disséminées dans plusieurs systèmes bronchiques ?

2 - Pourquoi l'aspergillôme bronchectasiant primitif siège-t-il le plus souvent dans les territoires lobaires supérieurs et exceptionnellement dans les autres territoires ?

3 - Pourquoi cette maladie cyclique peut-elle évoluer aussi longtemps sans qu'il y ait de manifestations vraiment pathologiques ?

4 - Comment expliquer la persistance de manifestations d'hyper-sensibilisation bronchique chez un sujet porteur d'aspergillôme bronchectasiant ? Elles ne devraient plus exister, en effet, puisque les réactions de défense des deux premiers stades ont échoué.

5 - Enfin, un sujet qui présente des manifestations allergiques bronchiques de type asthmatiformes, est traité le plus souvent par les corticoïdes. Ceux-ci suppriment les manifestations d'hypersensibilisation, suppriment donc en même temps les réactions de défense de l'organisme à l'égard de l'allergène, favorisant ainsi l'action pathogène de ce dernier... Nous essayerons également de répondre à cet argument.

1 - Réponse à la première question

Il est nécessaire de connaître les dernières théories et les récents travaux effectués par le Pr. Chabaud sur les phénomènes d'immunité en Parasitologie : car tous les auteurs sont bien d'accord pour reconnaître que la "truffe aspergillaire" constitue un véritable parasite endobronchique.

Un sujet parasité par un aspergillôme bronchectasiant pourrait très bien être encore parasité en d'autres endroits "fragilisés" des bronches : le sujet deviendrait un polyparasité bronchique et cette évolution serait vite incompatible avec la vie.

Or, un sujet ne présente , en général, qu'un seul aspergillôme. Il s'établit donc ce que Monsieur Chabaud nomme l'équilibre "hôte-parasite", équilibre précaire entre le sujet et le parasite.

A - Rappel des travaux de Monsieur CHABAUD sur l'immunité parasitaire.

L'immunité , en Parasitologie, s'oppose par de nombreux caractères à l'immunité bactériologique.

Elle est en effet :

- plus nuancée
- difficile à mettre en évidence
- d'apparition lente et progressive
- souvent incomplète
- non définitive.

Elle rappelle un peu l'état de prémunition décrit par Sergent (Faculté de Médecine d'Alger).

On pourrait mettre en évidence les conséquences de cette immunité sur le parasite lui-même : celui-ci subit, en effet, des modifications : anomalies de son métabolisme, de sa croissance, involution.

a - Mise en évidence de l'immunité chez l'homme

Le but de l'organisme est de limiter le parasitisme, notamment lors des réinfections successives.

L'individu dispose de plusieurs moyens pour lutter contre les parasites :

- ou bien il les expulse dès la seconde infestation,
- ou bien il leur fait subir des phénomènes d'encapsulement,
- ou bien encore, il trouble leur développement.

. Expulsion des parasites dès la seconde infestation :

Cette expulsion serait déterminée par des phénomènes anaphylactiques qui deviennent de plus en plus intenses lors des réinfestations successives. De nouvelles contaminations entraîneraient donc un catarrhe bronchique réflexe.

• Encapsulement :

Au niveau du tissu parasité, il se produirait des phénomènes de blocage à point de départ conjonctif, dont le but serait la fixation et la dégénérescence du parasite.

• Troubles du développement :

Lors des réinfestations successives, les agents infestants subiraient une brusque involution (pleiomorphisme décrit par Monsieur Aniel).

b - La prémunition

En Parasitologie, l'immunité complète, totale, définitive n'existe pas (citons cependant l'exception que réalise le bouton d'Orient). Les sujets acquièrent un certain degré de résistance ... après de nombreuses réinfestations, le parasite ne peut plus se développer dans l'organisme. Dès que le sujet est guéri de sa parasitose, l'immunité disparaît. Elle disparaît avec l'agent pathogène, donc : plus d'anticorps.

Mais là encore, ce phénomène n'est pas spécial à la Parasitologie ; le meilleur test de guérison de syphilis est la possibilité de "refaire" un chancre. L'immunité avait donc disparu au moment de la guérison. D'où, la notion généralement admise, d'immunité de réinfestation ou prémunition.

Il y aurait deux sortes de prémunitions :

- la prémunition totale
- la prémunition partielle

c - Facteurs modifiant l'équilibre hôte-parasite :

- le terrain

spontanément, certains sujets résistent mieux que d'autres.

- les infections intercurrentes

et notamment la tuberculose , les tares

- l'importance des infestations successives

lorsque pour une raison quelconque les doses infestantes sont soudainement massives, les barrages immunitaires sont emportés.

- facteurs hormonaux

certains inhibent ou au contraire favorisent le développement de quelques parasites.

Si toutes ces notions ne ressortent encore que du cadre de l'expérimentation sans être entrées directement dans le cadre de la médecine courante nous pourrions toutefois l'appliquer à ce parasitisme bien particulier réalisé par le développement d'A. Fumigatus.

B - Application de ces données à l'aspergillose bronchique

Si nous admettons les théories précédentes, un sujet parasité par une "truffe aspergillaire" se trouve dans l'état d'équilibre hôte-parasite décrit par le professeur Chabaud.

Comment le malade peut-il résister aux réinfestations donc aux possibilités de réensemencement dans d'autres territoires bronchiques ?

1 - Ou bien les parasites allergisants sont éliminés, selon les mêmes mécanismes que ceux décrits précédemment à propos des travaux de Beau, Perrault ...etc. et les phénomènes bronchiques de plus en plus aigus, réalisent un véritable catarrhe bronchique qui suffit à éliminer les agents infestants, sans éliminer, évidemment la masse de l'aspergillôme. Cette hypothèse du renouvellement de l'hypersensibilisation bronchique est d'autant plus plausible que :

- le conflit antigène-anticorps atteint son maximum puisque le développement in situ de l'aspergillôme entretient sans cesse ce conflit (nous verrons que le taux des anticorps est très faible lors des formes bronchiques allergiques et muco-membraneuses décrites par G.D. Pesle).

- le sujet devient un polysensibilisé ; en effet, nous démontrerons plus loin que l'antigène d'*A. Fumigatus* a une architecture chimique spatiale commune à tous les autres *Aspergillaceae* et notamment *Cladosporium* et à *Penicillium* .

2 - Ou bien les parasites sont encapsulés

L'évacuation rapide des spores allergisantes dans l'expectoration du sujet hypersensibilisé rend impossible les phénomènes d'encapsulement.

Mais, ce phénomène d'encapsulement ne se manifeste-t-il pas au niveau de la truffe aspergillaire , dans le cas bien précis de l'aspergillôme bronchectasiant primitif ?

La transformation granulo-fibreuse de la paroi cavitaire n'est-elle pas un processus de défense, rendant peu à peu inextensible la paroi qui enserme l'aspergillome à l'origine ? Et cette transformation, ne s'oppose-t-elle pas à la croissance normale de la masse aspergillaire qui ne peut

plus fructifier, et dégénéré (ce serait le stade de l'aspergillome mort).

3 - Trouble de développement du champignon

Monsieur Ansel insiste sur le fait suivant :

Tout champignon placé dans des conditions défavorables à son développement, présente une déviation de sa croissance normale : phénomène de la réduction morphologique ou **PLEIOMORPHISME**. Ce phénomène est **IRREVERSIBLE**. Le champignon ne fructifie plus. Ils se multiplie sous la forme mycellium. Les repiquages successifs ne permettent plus d'obtenir un champignon de structure normale. Ces phénomènes sont bien connus des mycologues. Il semble bien que M. Lahourcade appuie notre hypothèse quand il écrit : "l'aspergillôme pulmonaire consiste en une masse compacte de filaments mycelliens aspergillaires contenus dans une cavité pulmonaire qui communique au moins avec une bronche". Or on connaît la rareté des cas où les auteurs ont réussi à mettre en évidence les têtes aspergillaires dans les coupes histologiques d'aspergillose bronchique. Et si ces auteurs et notamment G.D. Pesle, ont pu parfois isoler ces têtes, c'est sans doute que le développement du mycétome n'avait pas encore atteint le stade de réduction morphologique décrit par M. Ansel.

Donc :

- Ou bien l'on peut mettre en évidence quelques têtes et l'on peut dire : aspergillôme jeune,

- Ou bien les têtes ne sont plus retrouvées et l'on ne voit qu'un feutrage mycelien : l'aspergillôme est ancien.

Cet équilibre hôte-parasite, admis par les parasitologues permettrait donc de comprendre pourquoi un aspergillôme bronchectasiant se développe seul. Les quelques cas cités dans la littérature d'aspergillôme bilatéral ou de pluri-aspergillômes ne pourraient s'expliquer que si l'ensemencement correspond à un moment commun bien défini (lors d'une infestation massive) et si leur maturation se fait conjointement. Dans ces formes rares, les manifestations d'hypersensibilisation, déclenchées lors de réinfestations ultérieures, devraient être extrêmement violentes puisqu'à ce moment il y a sommation du conflit antigène-anticorps.

Enfin, lors de la rupture de l'équilibre hôte-parasite telle qu'elle est réalisée lors de l'exérèse chirurgicale de l'aspergillôme, le sujet n'en reste pas moins un polysensibilisé. De plus, selon les propres termes du Professeur Langeron de Lille : "La sensibilisation est polyvalente et l'hyper-sensibilisation est généralisée". Il est donc logique de penser que tout sujet guéri d'aspergillose bronchique peut à nouveau être contaminé et développer tous les stades de l'aspergillose bronchique.

2 - Réponse à la deuxième question

=====

L'organisme tente d'éliminer l'allergène :

- en le fluidifiant dans une bronchorrée abondante qui serait riche en hyaluronidase,
- en augmentant la trophicité de la musculature bronchique,
- parfois même, en condensant les allergènes sous forme de bouchons muqueux,

Il est donc logique de dire que la vidange des territoires lobaires supérieurs droit et gauche, malgré l'action favorable de la pesanteur, se fait

plus difficilement puisque :

- les bronches des pyramides basales sont dans le prolongement les unes des autres (exception faite de la lobaire moyenne et des rameaux nelsoniens).

- la cinétique diaphragmatique et la cinétique costale sont plus actives, plus efficaces dans les territoires de la pyramide basale que dans un territoire lobaire supérieur droit ou gauche.

- enfin, les troncs communs lobaire supérieur droit et lobaire supérieur gauche sont pratiquement à contre-courant des troncs souches droit et gauche.

Mécaniquement, la vidange des champs lobaires supérieurs est donc plus malaisée.

Enfin, un bouchon muqueux peut s'"enclaver".

3 - Réponse à la troisième question

=====

Elle est d'ordre général.

La maladie peut être très longue à se manifester car :

- Les infestations peuvent être espacées dans le temps.
- Elles peuvent ne pas atteindre toutes un taux suffisant pour déclencher des manifestations d'hypersensibilisation bronchique.

- La réponse allergique est différente selon les sujets. Certains, dès la première infestation, présenteront des manifestations cliniques impor-

tantes, d'autres rien. Et l'on sait qu'en matière d'allergologie tous les intermédiaires sont possibles : il suffit de lire les multiples formes cliniques décrites au sujet de l'asthme.

- Enfin, chez certains sujets, les manifestations allergiques (asthme, bronchite, etc...) s'aggravent et l'on ne reconnaît pas d'allergènes. On pense alors à un asthme psychique ou endocrinien, d'autant plus facilement que les crises d'hypoxie cérébrale successives perturbent le psychisme de ces allergiques, et plus généralement les corrélations diencéphalo-hypophysaires.

Il est donc aisé d'admettre que :

- la difficulté de poser un diagnostic
- la rareté de l'aspergillose bronchique
- la longue évolution de l'aspergillôme lui-même

font que la mise en évidence de l'agent causal est retardée et qu'en définitive, le diagnostic d'aspergillôme bronchectasiant est porté au stade de complication.

4 - Réponse à la quatrième question

=====

Nous avons reconnu avec le Professeur Langeron que la "sensibilisation est polyvalente et l'hypersensibilité généralisée".

Donc, nous pouvons admettre, que tout sujet porteur d'aspergillôme bronchectasiant :

- réagit lors des réinfestations exogènes,
- réagit lors des réinfestations endogènes : lors de la fragmentation toujours possible de la masse mycosique dans les bronches, interdisant

ainsi les réensemencements de matériel pathogène soit localement , soit à distance.

- réagit, dans les mêmes conditions à l'inhalation d'antigènes différents (Et nous savons qu'il y a une structure antigénique commune à plusieurs groupes de champignons),

- réagit à l'infestation chronique et permanente constituée par certaines localisations particulières du champignon comme l'aspergillose nasale et sinusienne (G.D. Pesle et Arnaud : centre chirurgical Marie Lannelongue).

5 - Réponse à la cinquième question

=====

Supprimer l'allergie par les corticoïdes, serait donc supprimer le moyen de défense à l'infestation.

Mais les travaux récents de Goldlowski ont montré que l'administration de glyco-corticoïdes :

- diminuerait l'assimilation de l'antigène
- s'opposerait à la synthèse de la globuline anti-corps
- inhiberait la réaction antigène-anticorps
- restituerait au sérum son pouvoir histaminino-pexique.

Donc, en supprimant les réaction d'hypersensibilité bronchique, on supprime les manifestations cliniques allergiques et l'on inhibe en même temps le conflit immunologique créé par la présence d'un antigène. Mais, point essentiel, ceci ne favorise pas l'élimination de l'allergène hors du tractus bronchique.

Ce contact permanent de l'allergène expliquerait la reprise des manifestations dès l'arrêt du traitement corticoïde... et de façon plus générale, on pourrait expliquer ainsi les rechutes lors des maladies allergiques traitées par les dérivés corticoïdes, à l'arrêt du traitement.

CONCLUSION

Il semble donc que nous puissions admettre la réalité de l'aspergillôme broncheectasiant primitif, sans nier évidemment, l'indiscutable fréquence des aspergillômes secondaires.

En tout cas, notre hypothèse pourrait se résumer ainsi :

- l'allergène *Aspergillus Fumigatus* provoque des réactions d'hypersensibilité bronchique de plus en plus importantes au cours des réinfestations successives,
- l'organisme réagirait de façon cyclique :
 - d'abord sous la forme bronchitique allergique,
 - puis sous la forme bronchitique allergique et hypersécrétante,
 - au cours des réinfestations, l'allergène provoquerait des modifications bronchiques minimales ; dilatations cylindriques ou sacchiformes. A la faveur de ces lésions l'aspergillôme broncheectasiant pourrait se développer.

Nous pensons que l'ectasie déterminée par le développement de la masse fungique résulte de deux phénomènes :

- 1 - refoulement de la paroi bronchique fragilisée par la masse elle-même (G.D. Pesle).

2 - suppression aérienne intra-cavitaire par une sorte de "traping" localisé au territoire bronchique siège de la tumeur (phénomène de la bille de valve décrite par Lahourcade).

3 - Enfin, nous pensons que plus l'aspergillôme se développe moins la cavité devient extensible par adjonction du phénomène d'encapsulation et de fibro-sclérose réactionnelle s'élaborant au contact du parasite.

Peut-être d'ailleurs, le phénomène décrit par Lahourcade se développerait-il en un premier temps, puis dans un deuxième temps, la cavité devenant de moins en moins extensible, la tumeur mycelienne tenterait par contact direct, d'augmenter le volume de la cavité qui l'entoure (G.D. Pesle). Mais la paroi cavitaire subissant peu à peu une transformation scléreuse (encapsulation) la masse fungique ne peut plus la distendre. Le champignon placé alors en anaérobiose, dégénère ; c'est le stade de l'aspergillôme mort.

REACTIONS IMMUNOLOGIQUES & ASPERGILLOSE

=====

Nous avons bien mi en évidence, au cours de la première partie de notre travail, la présence d'un conflit antigène-anticorps chez tout sujet infesté par *A. Fumigatus*.

S'il y a conflit antigène-anticorps, des stigmates immunologiques existent donc, et nous pouvons disposer de différents moyens qui permettraient :

- 1 - de visualiser ce conflit par des tests de sensibilisation cutanée.
- 2 - d'étudier plus profondément les perturbations sérologiques provoquées chez les malades.

Les tests de sensibilisation cutanée devraient donc nous permettre de confirmer ou d'infirmer le diagnostic d'Aspergilliose.

L'étude au laboratoire de l'antisérum des sujets malades devraient nous permettre de mieux connaître la complexité des réactions antigènes-anticorps en allergologie mycosique.

Nous nous proposons dans la deuxième partie de cet exposé :

- I - De rappeler succinctement les travaux effectués par l'Institut Pasteur en matière d'Aspergilliose,

II - De mettre au point les données récentes dont nous disposons sur les quatre points suivants :

- les allergènes
- les anticorps allergiques
- les tests cutanés à réponse précoce
- les tests cutanés à réponse différés.

Nous verrons l'application qui a pu être réalisée à partir de ces données soit à l'hôpital Marie-Lannelongue, soit au Brompton Hospital par Pepys et ses collaborateurs.

III - D'étudier enfin les derniers travaux de laboratoire contribuant à l'étude sérologique du conflit antigène-anticorps dans l'aspergillose (Pepys et ses collaborateurs).

HISTORIQUE

I - Généralités

R. Warmé, en 1939, affirmait déjà que les affections mycosiques, tout comme les affections bactériennes, donnaient des réactions spécifiques. Ces réactions spécifiques pouvaient être mise en évidence de deux façons :

- soit par injection sous-cutanée de toxines mycosiques ou d'un broyat de milieu de culture d'A. Fumigatus.
- soit par mise en évidence au laboratoire d'anticorps précipitants dans le sérum des malades.

II - Mise en évidence de tests cutanés spécifiques

1 - Technique d'isolement des extraits d'A. Fumigatus :

Nicaud & Giroud de l'Institut Pasteur utilisèrent trois méthodes qu'il est intéressant de rappeler ici, car si il était facile techniquement de pratiquer des tests cutanés selon la méthode décrite par Gougerot, tout le problème était en fait résumé à ceci : "Comment obtenir un antigène valable ?".

Nicaud & Giroud obtinrent donc trois types d'extraits antigéniques :

a - 1er extrait

Ensemencement d'A. Fumigatus dans 10 boîtes de Roux contenant 150 cc de liquide de Raulin, portées à l'étuve à 33° pendant 48 heures. Puis le thalle était desséché et broyé, sous forme pulvérulente. Macération de la poudre dans une solution de Cl Na à 8‰, puis on portait à nouveau à l'étuve à 75° pendant 20 minutes. Enfin filtrage sur bougie de Chamberland. On obtenait une solution à un taux de 1 g. pour 100 cc de solution.

b - 2ème extrait

Les thalles de 5 boites de Roux étaient chauffés une première fois à 60° pendant 1 heure dans 250 cc d'eau fluorurée à 7,7‰ puis l'ensemble était porté à l'étuve à 40° pendant 48 heures. Les thalles étaient broyés : la poudre obtenue était mélangée à de l'eau fluorurée, puis portée à l'étuve à 75° pendant 20 minutes. Enfin, filtrage sur bougie de Chamberland.

c - 3ème extrait

Les thalles de 5 boîtes de Roux étaient broyées pendant 24 heures dans l'appareil à perles de verre. On diluait 2 cc de broyage dans 10 cc d'eau fluorurée à 7, 7‰, puis mise en ampoule scellée à 60° pendant 30 minutes.

Les auteurs avaient même utilisé dans une variante de ce dernier procédé simplifié, l'eau de macération simple après avoir débarrassé la solution des corps mycéliens.

2 - Application expérimentale

Warmé avait expérimenté ces trois antigènes sur quatre sujets :

- 1er sujet : sain
- 2ème sujet : porteur d'une tuberculose évolutive
- 3ème sujet : porteur d'une tuberculose fibreuse
- 4ème sujet : porteur d'aspergillose pulmonaire.

Les sujets 1 et 2 ont toujours été négatifs quel que soit l'antigène utilisé.

Les sujets 3 et 4 ont donné des réactions cutanées positives légères avec les antigènes a et b, des réactions cutanées violentes avec l'antigène c.

De plus, les cutis et les I.D.R. pratiquées avec l'antigène c furent plus marquées chez le sujet 4 que chez le sujet 3.

Les auteurs ont donc pensé à l'association possible chez le sujet 3, d'une tuberculose fibreuse et d'une aspergillose au stade infra-clinique.

On a tenté chez le sujet 3 un traitement de désensibilisation avec l'antigène c. A la première tentative, des hémoptysies survinrent. Aux tentatives suivantes, des manifestations cutanées très violentes sont apparues.

On pouvait donc admettre en conclusion :

- que l'antigène c semblait être le meilleur au point de vue allergénique,
- ⇒ que la méthode des tests de sensibilisation cutanée pouvait constituer une excellente méthode de diagnostic,
- que le sujet porteur d'aspergillose est hypersensibilisé à des antigènes spécifiques, même s'il est porteur d'une tuberculose associée.

III - Etude séro-immunologique

Nicaud et Giroud tentèrent de mettre en évidence des réactions de laboratoire spécifiques de l'Aspergillose.

1 - Recherche des précipitines

A. Fumigatus fut isolé de l'expectoration d'un malade porteur d'Aspergillose, puis ensemencé sur milieu de Raulin. Les auteurs mirent en contact un fragment de culture dans le sérum du sujet porteur d'Aspergillose: le champignon continuait malgré tout à croître et à fructifier. Le champignon poussait de la même façon sur un sérum de sujet sain. La morphologie du champignon restait inchangée.

On fit les mêmes expériences avec les spores d'A. Fumigatus dégraissées par l'alcool-éther. Les résultats furent négatifs.

2 - Réaction de fixation

Les auteurs ne purent mettre en évidence une réaction de fixation du complément.

3 - Les conclusions de leurs travaux furent les suivantes :

- a - Au cours de l'aspergillose, il n'existe ni précipitines, ni agglutinines dans le sérum des malades. Le séro-diagnostic ne saurait être utilisé.
- b - Il n'existe pas d'agglutinines agissant sur les spores et la spore-agglutination reste négative.
- c - Il n'y a pas de réaction de déviation du complément.
- d - L'antigène c est le plus actif, surtout employé en I.D.R. selon la méthode de Gougerot.
- e - Les injections d'antigènes se traduisent par des phénomènes locaux, focaux et généraux. Ces trois phénomènes s'exagèrent avec la répétition des doses.
- f - Les réactions antigéniques sont positives toutes les fois qu'*A. Fumigatus* imprègne l'organisme. Les réactions semblent plus violentes dans les cas où la prolifération et la dissémination du parasite ont provoqué dans le parenchyme pulmonaire des lésions profondes et évolutives.
- g - Ces réactions sont valables même si l'Aspergillose est associée à une autre maladie, notamment la tuberculose.

IV - Conclusion

Ces travaux séro-immunologiques ont repris une grande importance depuis quelques années, d'autant que la mycologie tient une place de plus en plus grande en pathologie humaine.

Depuis 1956, Monsieur Segretain et ses collaborateurs étudient attentivement les phénomènes immunologiques dans les mycoses (Travaux de l'Institut Pasteur).

Nous résumerons ici rapidement les principaux points généralement admis par eux :

1 - Les champignons pathogènes sont plus allergéniques que les bactéries et les virus.

2 - Les champignons pathogènes sont moins antigéniques que les bactéries et les virus, donc le taux d'anticorps circulants est bas.

3 - La préparation des antigènes mycosiques est loin d'être parfaite, car les réactions immunitaires sont de faible intensité et les réactions croisées très fréquentes.

4 - Seuls *A. Fumigatus* et quelques *Candidas* ont la propriété de sécréter une faible fraction toxique.

5 - L'I.D.R. à l'aspergilline et les épreuves d'inhalation bronchique de Tiffeneau constituent des moyens très utiles pour mettre en évidence une sensibilité allergique à l'antigène aspergillaire.

6 - Enfin, la méthode des précipitations en milieu gélosé a permis de mettre en évidence récemment la présence de précipitines dans le sérum de sujets porteurs d'Aspergillose.

DONNEES ACTUELLES SUR LES PHENOMENES IMMUNOLOGIQUES

APPLICATIONS A L'ASPERGILLOSE

Nous nous proposons de résumer ce que nous savons à l'heure actuelle sur :

- les allergènes et leur structure
- les anticorps dont ils suscitent l'élaboration par l'organisme
- la valeur que l'on peut accorder en mycologie aux tests cutanés précoces ou tardifs provoqués par des extraits allergéniques faiblement antigéniques.

I - Données actuelles sur les allergènes

1 - Constitution chimique

Il est généralement admis que les antigènes allergisants sont des protéines de haut poids moléculaire. Il existe de plus des manifestations allergiques déclenchées par les polysaccharides ou des composés chimiques simples, jouant le rôle d'haptènes, et qui sont susceptibles de se transformer en antigène allergénique en s'associant à un support protéique fourni par l'organisme lui-même. Un grand nombre d'allergènes sont constitués par de véritables mosaïques antigéniques, expliquant ainsi les polysensibilisations et les réactions croisées.

Mais Guibert & Combes (I. Pasteur) insistent bien sur le fait qu'en ce qui concerne les champignons, la composition chimique de la substance active de la plupart des extraits de moisissures n'est pas connue actuellement (Pour *Alternaria*, ce serait un composé de structure polyosidique). Mais les auteurs ne sont nullement assurés que les substances sensibilisantes appor-

tées au niveau des muqueuses respiratoires par les spores et les particules de mycéliums desséchés aient la même antigénicité que les produits du métabolisme des moisissures qui diffusent dans le milieu de culture. A l'heure actuelle ce sont seulement les observations attentives des cliniciens allergistes qui permettront de vérifier la réalité des parentés antigéniques entre les extraits de moisissures et les antibiotiques.

Les extraits de moisissures préparés par l'Institut Pasteur ont une spécificité fidèle et constante. Si des souches d'espèces différentes appartenant à un même genre sont utilisées, les extraits ont la spécificité antigénique des moisissures de chaque espèce. (Ceci est important à savoir pour valider les réactions cutanées pratiquées au Centre Chirurgical Marie-Lannelongue chez deux malades porteurs d'Aspergillôme bronchectasiant).

2 - Spécificité des allergènes

Des allergènes qui ne sont pas responsables de manifestations allergiques respiratoires peuvent provoquer des réactions cutanées positives. D'autre part, la très grande spécificité antigénique des substances responsables des manifestations allergiques est constamment observée par les médecins ; les motifs antigéniques déterminant la formation d'anticorps spécifiques sont très variés. La notion de sensibilisation de groupe pourra être évoquée lorsque des composés de structure chimique relativement simples susciteront, en s'unissant à de grosses molécules, la formation d'anticorps spécifiques.

La fréquence des polysensibilisations, la spécificité de l'aptitude individuelle à former des anticorps ne permettent pas actuellement de parler de sensibilisation de groupe, lorsque les substances sensibilisantes sont des

molécules complexes possédant plusieurs groupements déterminants dont la composition et la structure chimique ne sont pas connues.

Ces données nous semblent très importantes à connaître pour mieux comprendre les difficultés de mise en évidence de la structure antigénique d'un champignon ubiquitaire tel qu'*A. Fumigatus* (Travaux de Pepys).

II - Données actuelles sur les anticorps allergiques :

Dans les maladies d'origine allergique, on admet la formation de trois types d'anticorps :

- les anticorps circulants se fixant sur le tissu-choc
- les anticorps bloquants anti-allergiques
- les anticorps tissulaires ou intra-cellulaires.

1 - Les anticorps circulants

Ils auraient une structure voisine des beta globulines. Ils ne sont pas neutralisants . Ce sont des réagines allergiques responsables des réactions de sensibilisation cutanée.

Dans l'Aspergillose bronchique, on pourrait supposer que c'est la fixation de ces réagines au niveau des parois bronchiques (tissu choc) qui déterminerait les manifestations d'hypersensibilité contemporaine de la période asthmatiforme :

2 - Les anticorps bloquants

Ils auraient une structure voisine des gamma-globulines. Leur fonction serait de "bloquer" l'allergène inhalé et d'empêcher sa liaison avec la

réagine, donc de diminuer les réaction de défense allergique.

Son taux augmenterait au cours des réinfestations successives, favorisant le développement de l'*Aspergillus* sur un secteur bronchique de moins en moins "hypersensibilisé".

Ces anticorps bloquants seraient donc bien des anticorps anti-allergiques. En fait, leur taux devrait être longtemps assez bas dans l'aspergillose bronchique, puisque nous avons vu que les réinfestations successives provoquaient une exhaltation des réactions bronchiques.

L'aspergillome se développerait peut être au stade où leur taux devient supérieur à celui des réagines fixées sur le tissu choc.

3 - Les anticorps tissulaires

Ils seraient responsables des manifestations allergiques différées.

Le développement intra-cellulaire de ces anticorps nécessite la pénétration de l'allergène dans la cellule. Seuls les organes et tissus électivement sensibilisés sont susceptibles de réagir.

On pourrait expliquer ainsi :

- La reprise ou la recrudescence des phénomènes allergiques respiratoires au cours de l'Aspergillose.

- La longue évolutivité de cette maladie dont les allergènes contaminants ont un faible pouvoir antigénique (Segrétaïn).

- L'explication des réactions cutanées retardées, type phénomène d'Arthus, dont nous allons bientôt parler à propos des travaux de Pepys et de ses collaborateurs.

III - Les tests cutanés à réponse précoce

Ces tests sont effectués sous deux formes :

- cuti-réaction
- ou intra-dermo-réaction.

Ils ne doivent jamais être pratiqués avec une solution trop concentrée. Une recrudescence des symptômes après ces tests est un argument supplémentaire en faveur de la responsabilité des allergènes.

A - Application faite à l'Hôpital Marie - Lannelongue

Chez deux malades porteurs d'Aspergillome bronchectasiant nous avons pratiqué des I.D.R. selon la méthode préconisée par les Services des antigènes de l'Institut Pasteur, et ceci dans un but diagnostic.

a - Matériel utilisé

Notre antigène était constitué par le Mélange n° 1 de l'Institut Pasteur comprenant des dilutions d'extraits de :

Aspergillus

Penicillium

Alternaria

Cladosporium

(des mélanges d'extraits de chacune des moisissures n'étant pas encore préparés).

b - Cas cliniques

Les expériences ont porté sur deux cas :

Ier cas : Aspergillôme secondaire développé dans une cavité tuberculeuse pré-existante.

2ème cas : Aspergillôme bronchectasiant primitif ; mais il s'agissait d'une forme suppurative d'un aspergillome mort.

c - Conduite des I.D.R.

Chez chaque malade, on pratiqua à quinze jours d'intervalle :

1 - une première I.D.R.

Dilution au 1/1000

Dose 1/10 de cc

2 - une seconde I.D.R.

Dilution au 1/100

Dose 4/10 de cc

Chez le second malade, les I.D.R. furent négatives les deux fois.

Chez le premier malade, la première I.D.R. fut positive au bout de six heures environ et persista environ 48 heures.

La seconde I.D.R. fut positive au bout de trente minutes environ, et ceci pendant environ 48 heures. Mais l'intensité fut la même dans le second cas que dans le premier (papule peu infiltrée entourée d'une plage érythémateuse).

B - Nous en avons déduit :

1 - Lorsque l'aspergillome est mort, le conflit antigène-anticorps se dégrade progressivement. Le sujet est donc guéri immunologiquement.

2 - Lorsque l'Aspergillôme est vivant, le conflit antigène-anticorps est permanent. L'administration d'une dose d'un même ensemble d'extraits

même plus concentrée ne modifie pas l'intensité de la réaction antigène - anticorps, mais modifie simplement la rapidité de mise en évidence de ce conflit.

Mais cette expérience est limitée car :

1 - Nous n'avons pas "réitéré" chez le premier malade les injections d'extraits de moisissures, craignant que la répétition des doses n'accentue les réactions de sensibilisation.

2 - Chez le premier malade, l'I.D.R. positive donnait un argument supplémentaire en faveur d'un aspergillôme mais ne fut en aucun cas considérée par nous comme un test de valeur. Le caractère de positivité d'une telle réaction ne peut pas nous paraître d'une valeur aussi sûre que celle que nous accordons à une I.D.R. à la tuberculine par exemple.

3 - La positivité d'un tel examen est donc un argument de présomption, mais ne saurait en aucun cas confirmer ou infirmer un diagnostic.

IV - Les Tests cutanés à réponses différées

Une sensibilisation à des substances d'origine mycosique peut être décelée par des tests à réponse différée. Ainsi grâce à l'utilisation systématique d'I.D.R. pratiquées avec des dilutions suffisantes, P. Témine a récemment mis en évidence des sensibilisations spécifiques à des antigènes mycosiques. La réponse à ces I.D.R. est toujours une réponse tardive, lue à la 48ème heure, qu'il s'agisse d'extraits de dermatophytes (trichophytine, épidermophytine) ou de candidine.

Des tests cutanés à réponse différée ont été mis en évidence avec des extraits d'*Aspergillus* par Pepys, Riddel, Citron . . . etc. Nous résumons

ici les travaux de ces auteurs qui sont d'une très grande portée en matière d'Aspergillose.

A - Application faite au Brompton Hospital

Les tests cutanés ont été pratiqués avec trois sortes d'antigènes ;
Les réactions sont variables selon l'antigène utilisé.

a - Matériel utilisé

Les auteurs ont cultivé sur un milieu de Sabouraud à la Peptone Glucose, six sortes de moisissures du genre Aspergillus :

A. Fumigatus

A. Flavus

A. Glaucus

A. Nidulans

A. Niger

A. Terreus

b - Les extraits furent préparés sous trois formes

1 - Extrait n° 1

Extrait carbo-salin préparé à partir de mycelium tué.

2 - Extrait n° 2

Culture obtenue sur milieu filtré à partir des colonies vieilles d'un mois, après renouvellement du mycélium et filtration suivant la méthode de Zeitz.

3 - Extrait n° 3

Substance cellulaire exprimée d'agréats myceliens lavés, vieux de un mois. Les filaments furent mélangés à une pulpe, la portion fluide étant séparée sous pression puis filtrée suivant la méthode de Zeitz.

Les extraits n° 2 et n° 3 furent utilisés pour des tests cutanés à la fois sous forme dialysée et sous forme non dialysée.

Les auteurs préparèrent des éléments dialysés et non dialysés à partir d'éléments morts par congélation et ces éléments furent reconstitués sous forme d'extrait carbo-salin pour pouvoir établir des tests quantitatifs par comparaison. Le milieu de culture fut employé pour des tests de contrôle des formes dialysées et non dialysées.

B - Résultats

I. - Comparaison des réponses des tests cutanés produites par les différentes espèces d'Aspergillus.

Sur 170 malades asthmatiques, 117 eurent des réactions cutanées positives à l'un ou plusieurs des allergènes. Sur ces 117 malades, 41 eurent des tests cutanés positifs aux extraits d'A. Fumigatus. Dans la plupart des cas, les sujets sensibles à A. Fumigatus réagissaient également à un ou plusieurs allergènes testés.

a- Tests obtenus avec l'Extrait n° 1

Ces tests constituent des tests cutanés conventionnels et ont permis d'obtenir des variations très importantes de pouvoir allergisant dans chacun des six extraits pris en particulier.

Les réactions cutanées obtenues chez les sujets sensibles à la famille des *Aspergillus* sont bien plus marquées que celles obtenues chez les sujets sensibles à une espèce d'*Aspergillus*.

b - Tests obtenus avec l'Extrait n° 2

Les tests de contrôle effectués à partir d'un matériel obtenu par des milieux non repiqués, les uns dialysés, les autres non dialysés, donnèrent des réactions cutanées de 2 à 3 mm de diamètre chez deux malades asthmatiques sur 34. Sur 20 de ces 34 malades, des réactions positives furent mises en évidence à partir de filtrats de milieux de culture poussant depuis un mois, les uns dialysés, les autres non. La plupart des sujets sensibilisés réagirent à toutes les espèces testées ; ce sont les extraits d'*A. Fumigatus* et *A. Nidulans* qui fournissaient les antigènes les plus puissants.

c - Tests obtenus avec l'Extrait n° 3

12 malades sur 29 asthmatiques, présentèrent des réactions positives dans presque tous les cas et à presque tous les extraits. Là encore, l'extrait d'*A. Fumigatus* fournissait l'antigène le plus puissant.

II. - Comparaison des tests cutanés obtenus à partir des Extraits n° 2 et n°3

Les auteurs expérimentèrent simultanément sur dix malades. Les antigènes préparés à partir des filtrats de milieu de culture étaient plus puissants que ceux obtenus à partir de substance cellulaire extraite d'agrégats mycéliens. Dans chaque cas, le matériel dialysé était plus puissant que le matériel non dialysé.

Les sujets sensibilisés à la famille des *Aspergillus* réagissaient à plus de six espèces testées, *A. Fumigatus* donnant les réactions les plus fré-

quentes et les plus importantes suivi par l'A. Nidulans. Les filtrats de milieu de culture constituent donc une source excellente et rapidement préparée d'allergènes non dialysés.

C - Lecture des tests cutanés à réponse retardée.

Chez 6 malades testés avec le filtrat de milieu de culture le plus puissant, et avec des préparations extraites de substance cellulaire obtenues d'agrégats mycéliens, des réactions immédiates passagères furent suivies, après un intervalle libre de 3 à 12 heures, par des réactions tardives, consistant en une surélévation locale autour du point de piqure (I.D.R.), qui souvent s'étendit sur une grande partie de l'avant-bras, avec une zone d'induration centrale très marquée; Le gonflement était obtenu avec un maximum au bout de 24 heures, puis ensuite commençait à se résoroudre. Ceci est donc très différent de la réaction tuberculinique typique, qui ne se manifeste pas immédiatement, commence à apparaître au bout de 24 heures, et est maxima au bout de 48 ou 72 heures. Dans la réaction tuberculinique, on voit nettement une zone tendue et infiltrée qui est bien délimitée, entourée d'un érythème périphérique. Chez un seul malade, les réactions aux extraits d'A. Fumigatus furent comparables à celles que l'on obtient avec la tuberculine : pourtant, ces deux réactions furent différentes histologiquement. A la sixième heure, la réaction provoquée par l'extrait d'A. FUMigatus montrait un processus oedémateux et une infiltration cellulaire plus marquée que ceux provoqués par la réaction tuberculinique. L'infiltration cellulaire de la peau avec l'extrait aspergillaire était constituée presque exclusivement d'éosinophiles, tandis que l'infiltration cellulaire avec la tuberculine était constituée de quelques grosses cellules typiques. A la 48 ème heure, la réaction à l'extrait d'A. Fumigatus se traduisait par un oedème très important, et l'infiltration éosinophile était très intense, se différenciant ainsi des agrégats péri-vasculaires de cellules rondes caractérisant la réaction tuberculinique.

Chez deux malades présentant à la 24ème heure des réactions tardives à l'extrait d'A. Fumigatus, les tests furent répétés alors que ces deux malades étaient sous traitement par les corticoïdes. Il y eut alors une réaction immédiate passagère, mais la réaction de la 24ème heure ne se reproduisit plus. Dès la cessation du traitement cortisonique, les réactions tardives pouvaient être mises en évidence à nouveau.

Les auteurs suggèrent donc que la nature des réactions tardives obtenues avec les extraits des différents *Aspergillus* s'apparente au phénomène d'Arthus, tel qu'il est décrit chez l'animal de laboratoire, comme résultant de la présence d'un anticorps précipitant dans le sérum.

D - Conclusion

Ces réactions cutanées tardives ont une structure anatomo-pathologique ressemblant à celle décrite au cours du syndrome de Loëffler (notamment par Mayenbourg).

De nombreux travaux tentèrent de mettre en évidence la corrélation qui pouvait exister entre la réaction et le taux des précipitines dans le sérum. Par la méthode des particules de collodion, Cannon et Marshall réussirent à démontrer que les précipitines sériques étaient mises plus facilement en évidence au moment où les phénomènes d'Arthus étaient obtenus. Ils démontrèrent également que l'injection de l'antigène aspergillaire chez des lapins sensibilisés diminuait le taux de leurs précipitines, et diminuait également l'intensité du phénomène d'Arthus. Ainsi, on pouvait obtenir, des réactions cutanées peu marquées chez des cobayes qui auparavant présentaient un taux très élevé d'anticorps précipitants.

Ces notions furent appliquées par les auteurs à leurs malades. On peut objecter que le moyen des tests cutanés est limité pour juger du taux

des précipitines dans le sérum des malades . Chez un malade, la réaction tardive fut mise en évidence cependant lors d'un traitement de désensibilisation cutanée par l'antigène aspergillaire (injection sous-cutanée d'extraits d'*Aspergillus Fumigatus*). L'importance de cette hypersensibilisation cutanée et la possibilité d'obtenir des réactions générales ou bronchiques peu souhaitables ont empêché les auteurs de faire des injections sous-cutanées délibérées afin de mettre en évidence des réactions cutanées tardives.

Mais chez trois malades présentant des réactions cutanées tardives et chez lesquels des anticorps précipitants ne furent pas trouvés, deux avaient été traités selon la méthode de désensibilisation cutanée dans les mois précédents. Ceci pouvait expliquer l'absence d'anticorps précipitants.

Enfin , Pepys, Riddel.... concluent leur travail en supposant la possibilité de deux anticorps anti-aspergillaires :

1 - Un premier anticorps qui serait responsable des phénomènes d'hypersensibilisation bronchique (asthme) sans provoquer d'hypersensibilisation cutanée. Nous pourrions apparenter cet anticorps aux réagines de Merklen (anticorps circulants).

2 - Un deuxième anticorps qui serait responsable des réactions cutanées tardives type Arthus. Ce seraient les anticorps tissulaires ou intra-cellulaires de Merklen.

Mais la possibilité éventuelle d'un troisième anticorps, type anticorps bloquant reste dans le domaine de la supposition, tout au moins en matière d'Aspergillose.

ETUDE SEROLOGIQUE DANS L'ASPERGILLOSE

=====

Le conflit antigène-anticorps se manifeste notamment par l'apparition de précipitines. Et nous avons vu que les réactions cutanées tardives, mises en évidence au cours des infection par *A. Fumigatus* signifiaient la présence d'anticorps précipitants dans le sérum des malades.

Nous allons étudier dans ce chapitre les principales réactions de précipitation qui ont permis à Pepys et à ses Collaborateurs de prouver :

- la réalité de ces précipitines,
- la complexité antigénique d'*A. Fumigatus*.

Ces auteurs ont eu la chance d'obtenir un antigène soluble puissant. Leurs méthodes se basent essentiellement sur deux techniques :

1 - Technique de précipitation d'Ouchterlony

Le sérum et les extraits antigéniques à étudier sont déposés séparément à la surface d'une plaque de gélose sur laquelle ils diffusent. On obtient des lignes de précipitation correspondant à chaque système.

2 - Technique de l'immuno-électrophorèse de Grabar

On dissocie dans un premier temps les composants antigéniques de l'extrait d'*A. Fumigatus*.

Dans un deuxième temps, on étale la bande d'électrophorèse sur une plaque de gélose, les composants antigéniques diffusent librement et forment des lignes de précipitation avec l'immuno-sérum étudié (Service de chimie microbienne de l'Institut Pasteur).

I - Moyens et matériels utilisés par Pepys et ses Collaborateurs

Les expériences immunologiques furent effectuées selon trois méthodes bien individualisées :

A - Technique de précipitation d'Ouchterlony avec l'anti-sérum anti A. Fumigatus de lapin.

B - Technique de l'immuno-électrophorèse de Grabar pratiquée à partir d'un filtrat de milieu de culture d'A. Fumigatus (Extrait n° 2)

C - Technique de précipitation d'Ouchterlony avec l'antisérum anti Fumigatus humain.

A - Technique de précipitation d'Ouchterlony avec l'antisérum de lapin

Un antisérum de lapin anti A. Fumigatus fut préparé en injectant des filaments myceliens morts mélangés à une solution de phosphate d'Aluminium enrichie d'une quantité égale de Bayol et d'Arlasel. Deux injections quotidiennes de 10 mg de cette préparation furent suivies par des injections de 50 et 120 mg à des intervalles de sept jours.

Des tests sur Agar-Gel furent effectués avec cet antisérum de lapin, en présence d'une solution concentrée d'extraits dialysés et congelés puis filtrés, obtenus à partir de cultures vieilles de quatre à six semaines : extraits d'A. Fumigatus, d'A. Niger, d'A. Nidulans, d'A. Flavus, d'A. Terreus

Des tests furent effectués en mettant également en présence l'anti-sérum de lapin anti-Fumigatus d'une part, et des extraits carbo-salins de Cladosporium , de Pénicillium et de Candida d'autre part.

Le procédé utilisé communément fut de placer l'antisérum dans un "trou" creusé au centre de la plaque d'Agar-Gel, et les extraits antigéniques dans des "trous" creusés en périphérie de la plaque. Des tests de neutralisation furent aussi obtenus en ajoutant des extraits testés à l'antisérum de lapin au centre de la plaque, et en observant l'apparition de lignes de précipitation déterminées par des extraits antigéniques placés dans des "trous" en périphérie. Si il n'y avait pas de lignes de précipitation, c'est que les extraits ajoutés à l'antisérum de lapin neutralisait les anticorps de cet anti-sérum.

Cette combinaison empêchait la diffusion d'anticorps à l'intérieur de la plaque d'Agar, et interdisait ainsi la précipitation avec les antigènes diffusant de la périphérie. On en concluait donc qu'il y avait une structure antigénique commune entre les antigènes périphériques et les antigènes adjoints à l'immum sérum de lapin.

B - Technique de l'immuno-électrophorèse de Grabar : composants antigéniques et allergiques d'A. Fumigatus.

Une électrophorèse sur papier fut réalisée à partir d'un filtrat de milieu de culture (dialysée et desséchée sous froid) d'A. Fumigatus, à pH = 8,6, pendant soixante heures, avec un courant de 2 milliampères, les raies ayant 4 cm de longueur. Ces raies furent développées avec du noir de naphthaline, puis mesurées au densimètre, pour mettre en évidence la propagation des antigènes sur le papier buvard. Des bandes de papier furent ainsi découpées sur toute leur longueur après électrophorèse d'ex-

traits d'A. Fumigatus, et ces bandes furent déposées sur des plaques d'Agar-Gel, parallèlement à des tranchées creusées dans ces plaques, de longueur identique, et contenant un immum sérum de lapin anti-Fumigatus. Les composants antigéniques de l'électrophorèse diffusèrent dans la plaque, et les auteurs purent ainsi mettre en évidence l'apparition de lignes de précipitation. Des bandes transversales de papier d'électrophorèse furent découpées et mises à part. Le matériel ainsi mis à part fut dialysé sous froid, puis reconstitué sous le même volume d'extraits que celui utilisé pour l'électrophorèse, et servit à faire des tests cutanés chez l'homme.

C - Technique de précipitation d'Ouchterlony avec l'antisérum humain

On testa par cette méthode soixante sérums provenant de malades qui possédaient ou non A. Fumigatus dans l'expectoration d'une part, et qui possédaient ou non une hypersensibilité bronchique aux inhalations d'extraits d'A. Fumigatus. On utilisa pour ces tests les méthodes précédemment citées :

- Filtrats de milieux de culture dialysés et desséchés sous froid.
- Substance protoplasmique d'agréats myceliens placée en solution carbo-saline et extraite des cinq espèces d'*Aspergillus* précédemment indiquées.
- Un certain nombre de ces sérums fut aussi testé avec des extraits carbo-salins d'autres champignons : *Penicillium*, *Cladosporium*, *Candida albicans*, *Alternaria*.

II - Résultats

A - Tests sérologiques avec l'antisérum anti-Fumigatus du lapin

1 - Les tests pratiqués avec les extraits d'A. Fumigatus sur les plaques d'Agar-Gel produisirent deux lignes principales de précipitation,

indiquant ainsi la présence d'au moins deux antigènes.

Les extraits d'A. Flavus, d'A. Nidulans, d'A. Niger produisirent ensemble une seule ligne de précipitation. Pas de ligne de précipitation avec A. Terreus. La ligne de précipitation unique, obtenue avec les extraits d'A. Flavus, d'A. Niger, d'A. Nidulans, lorsqu'ils furent placés dans des "trous" voisins les uns des autres, diffusait sans croisement. Chaque espèce prise isolément donnait également une "réaction d'identification" avec une des deux lignes de précipitation de l'A. Fumigatus, montrant par là qu'il y avait finalement un antigène commun chez toutes les espèces d'*Aspergillus* testées (5 espèces).

Quant aux tests pratiqués avec les extraits carbo-salins d'autres champignons, en présence d'antisérum de lapin anti-A. Fumigatus, une ligne de précipitation, commune entre ces divers extraits d'une part, et commune également à l'une des deux lignes de précipitation des extraits d'A. Fumigatus, fut obtenue pour *Cladosporium* et *Penicillium*. Les résultats furent par contre négatifs avec les extraits de *Candida*, et d'*Alternaria*. Seuls les extraits de *Cladosporium* et de *Penicillium* ont donc un antigène commun contenu également dans les extraits d'A. Fumigatus.

2 = Tests de neutralisation sur plaques d'Agar-Gel

L'addition à l'antisérum de lapin placé dans le centre de la plaque d'un extrait d'A. Fumigatus empêchait la formation de lignes de précipitation que l'on obtenait auparavant, et empêchait également la formation de la ligne de précipitation commune à toutes les autres espèces d'*Aspergillus* testées.

D'ailleurs, lorsqu'on ajoutait ces autres extraits l'un après l'autre à l'antisérum de lapin, chacun d'entre eux empêchait la formation de la ligne

commune de précipitation obtenue avec les autres. Et même l'extrait d'A. *Terreus*, bien qu'incapable de produire une ligne de précipitation, empêchait néanmoins la formation de lignes de précipitation des autres extraits d'*Aspergillus*, lorsqu'il était additionné à l'antisérum de lapin.

Il faut noter que toutes ces expériences furent effectuées à partir d'un sérum de lapin anti-*Fumigatus*. Nous avons démontré que les cinq espèces d'*Aspergillus* testées avaient entre eux une structure antigénique commune. Néanmoins A. *Fumigatus* possède d'autres antigènes qui ne sont pas communs avec ceux d'autres espèces.

Des tests de neutralisation furent également effectués en ajoutant respectivement des extraits d'*Aspergillus*, de *Cladosporium*, de *Penicillium* à l'antisérum anti-*Fumigatus*. Pour chaque cas, la ligne de précipitation, obtenue entre l'extrait ajouté à l'antisérum et les deux autres extraits à étudier, était neutralisée. Les extraits de *Cladosporium* et de *Penicillium* neutralisait seulement la ligne de précipitation qu'ils avaient en commun avec les extraits d'A. *Fumigatus*, laissant intactes les autres lignes de précipitation de l'extrait de l'A. *Fumigatus*. Ceci prouve que ces trois champignons ont en commun des composants antigéniques semblables.

B - Immuno-électrophorèse de l'extrait d'A. *Fumigatus* (Méthode de Grabar)

L'examen de la bande d'électrophorèse obtenue à partir de filtrats de milieux de culture d'A. *Fumigatus* montrait une séparation en deux principaux pics électrophorétiques (figure II). On se souvient que les méthodes de diffusion sur plaque d'Agar-Gel avaient déjà démontré la différenciation en deux composants antigéniques.

La bande d'électrophorèse confirme cette présence de deux antigènes. En effet, sur une plaque d'Agar-Gel, les auteurs déposent cette bande

d'électrophorèse parallèlement à une tranchée de longueur égale à la bande (4 cm). On dépose dans cette tranchée un immum sérum de lapin anti A. *Fumigatus*. On obtient alors, par diffusion dans la gélose, deux lignes de précipitation correspondant aux deux pics électrophorétiques.

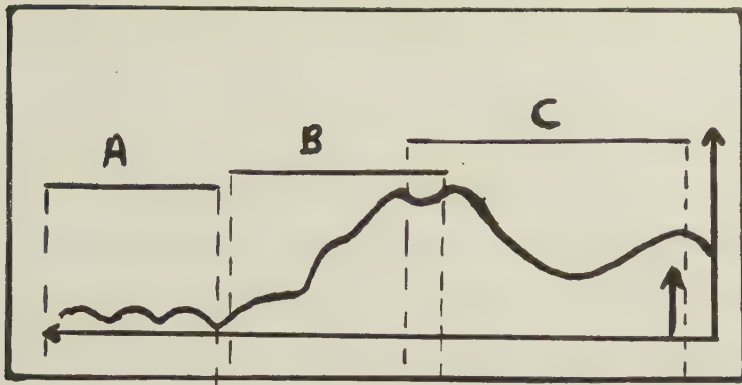
Les auteurs purent mettre également en évidence que parmi les composants antigéniques du filtrat de milieu de culture d'A. *Fumigatus*, il y avait finalement deux antigènes de structure protéinique, et que les deux pics électrophorétiques représentaient ces deux antigènes. L'association d'hydrates de carbone à ces protéines antigéniques fut démontré à partir de ligne de précipitation dans la plaque d'Agar-Gel selon la méthode de Schiff (périodic acid Schiff method) : mise en évidence des aldéhydes.

Enfin, dans une troisième série d'expériences, les auteurs découpèrent en trois tranches transversales la bande d'électrophorèse des extraits d'A. *Fumigatus*. On obtint trois morceaux A, B, C :

- sur le fragment A, l'électrophorèse n'avait montré aucune migration,
- sur le fragment B, l'électrophorèse avait montré le premier pic antigénique et sur le fragment C, le second pic antigénique.

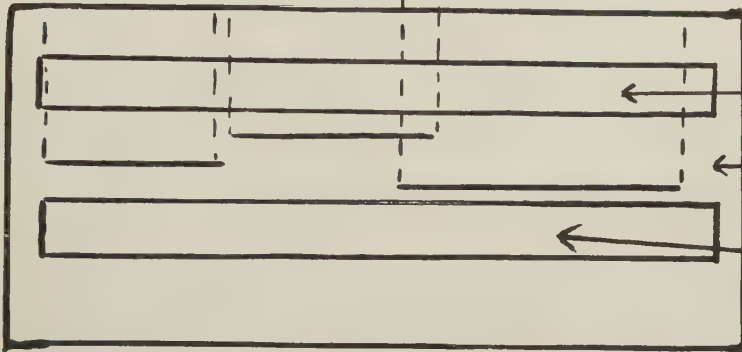
Ces trois fragments de bande (A, B, C,) furent dilués, et les produits de dilution furent dialysés puis desséchés sous froid. Le matériel antigénique fut reconstitué sous forme d'extraits carbo-salins, et des tests cutanés furent à nouveau effectués chez l'homme. Les tests pratiqués avec les portions B et C déterminèrent des réactions cutanées positives, tandis que ceux pratiqués avec la portion A ne donnait aucune réaction cutanée, ou une réaction minime. Les auteurs déduisirent donc que parmi ces composants antigéniques pour les lapins, il y en a qui sont allergéniques pour l'homme.

IMMUNO - ÉLECTROPHORÈSE (Principe de GRABAR. I.P)



← Aspect de la courbe d'électrophorèse.

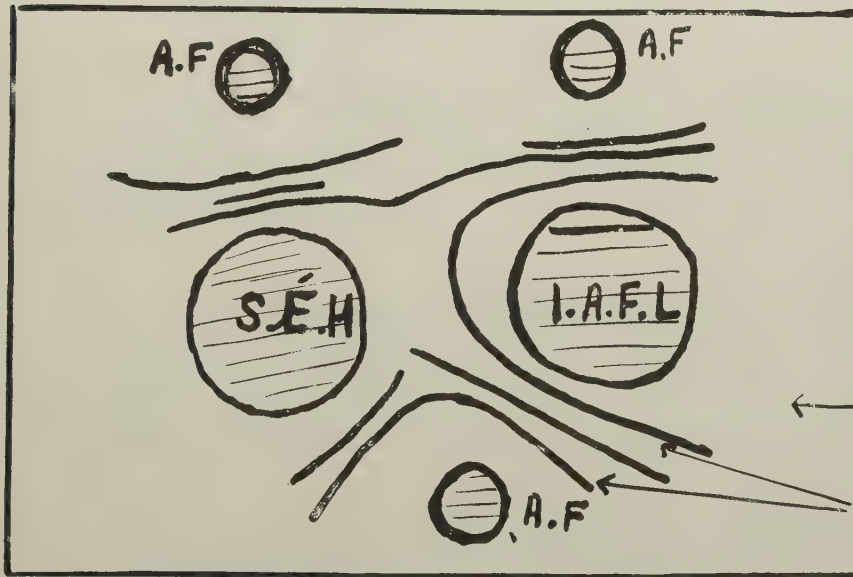
Fig II



← Bande d'électrophorèse

← Agar-gel.

← Tranche contenant un immum d-sérum de lapin anti. Fumigatus.



COMPARAISON ENTRE SÉRUM DE LAPIN ET SÉRUM HUMAIN

← Agar-gel

← Lignes de Précipitation.

{ A.F.: Extraits d'A. FUMIGATUS
S.E.H.: Immum - Sérum HUMAIN
I.A.F.L.: Immum - Sérum de LAPIN

Fig III

C - Test sérologique avec du sérum humain

La présence, dans le sérum humain, d'anticorps précipitants les antigènes des extraits d'A. Fumigatus fut démontrée par la mise en évidence de lignes de précipitation dans le sérum de cinq malades. De plus, sur ces cinq malades, quatre d'entre eux des lignes de précipitation avec A. Flavus et A. Nidulans. Une seule et unique ligne de précipitation fut obtenue à partir du sérum de huit autres malades.

Il y avait donc en tout treize malades dont le sérum permettait la production de lignes de précipitation avec les antigènes aspergillaires. On trouva chez ces treize malades A. Fumigatus dans l'expectoration.

Les extraits d'A. Fumigatus déterminèrent :

- chez dix d'entre eux des tests cutanés positifs,
- chez sept d'entre eux, des tests d'hypersensibilité bronchique positifs (épreuve de Tiffeneau).

Chez deux malades, qui possédaient des anticorps anti-Fumigatus et dont l'expectoration contenait ce même champignon, eurent des tests cutanés et bronchiques négatifs.

Ces deux sujets possédaient des anticorps, mais ne présentaient pas de réaction allergique visible aux extraits d'A. fumigatus. L'un de ces malades était porteur d'un mycétome ; l'autre était asthmatique.

Enfin, chez un autre malade qui possédait des anticorps anti-Fumigatus, les tests cutanés et bronchiques furent négatifs, ainsi que la recherche d'A. Fumigatus dans l'expectoration.

Chez quatorze malades, présentant *A. Fumigatus* dans l'expectoration et allergiques aux extraits de celui-ci, les auteurs ne purent mettre en évidence la présence de précipitines dans leur sérum.

Chez certains autres, possédant *A. Fumigatus* dans l'expectoration mais ne possédant pas de réactions allergiques évidentes (et vice et versa) on ne put mettre non plus en évidence les précipitines sériques.

Enfin chez d'autres malades, choisis au hasard, avec des tests cutanés négatifs, on ne trouva pas de précipitines sériques.

Chez un seul malade, les auteurs purent obtenir une ligne commune de précipitation avec des extraits de *Cladosporium* et de *Penicillium*, mais rien avec les extraits d'*Alternaria* et de *Candida*. Cette ligne de précipitation était commune avec celle d'extraits d'*A. Fumigatus*. Des tests de neutralisation furent effectués avec le sérum de ce malade en présence d'Extraits d'*A. Fumigatus*, de *Cladosporium* et de *Penicillium*. Dans chaque cas, la ligne de précipitation commune que l'on devait obtenir avec chacun des extraits ajouté au sérum du malade était neutralisé. De même que pour les tests faits avec l'antisérum de lapin, ces résultats indiquent qu'il y a des composants antigéniques communs à ces trois champignons.

Les auteurs effectuèrent de plus un travail de comparaison entre l'antisérum de lapin anti-*Fumigatus* et l'antisérum humain anti-*Fumigatus*, selon la méthode de diffusion sur plaques d'Agar-Gel (anti-corps précipitants).

L'antigène, constitué par la substance cellulaire extraite d'agrégats myceliens d'*A. Fumigatus*, détermina la formation de quatre lignes de précipitation avec le sérum humain, et quatre lignes de précipitation avec le sérum de lapin. Parmi ces quatre lignes, l'une d'entre elles (sérum de

lapin) se fusionna sans croisement à l'une des quatre autres (sérum humain) (réaction d'identification), montrant ainsi que l'un des antigènes de l'extrait d'A. Fumigatus avait une architecture commune à la fois chez l'homme et chez le lapin. Il y avait donc un anticorps précipitant commun et spécifique à la fois dans le sérum humain et dans le sérum du lapin (Fig. III).

III - Conclusions

1 - L'infestation d'un sujet par A. Fumigatus entraîne donc des phénomènes immunologiques qui se manifestent à la fois cliniquement et biologiquement.

2 - La Structure antigénique d'A. Fumigatus est complexe, d'autant que cette structure possède des points communs avec d'autres Aspergillus, et avec d'autres moisissures (Cladosporium, Penicillium) (Travaux faits en France par Monsieur Ansel, Laboratoire de Mycologie de la Faculté de Médecine de Paris).

3 - Cette structure antigénique complexe permet de mieux comprendre la possibilité de réactions croisées chez un même sujet, et la possibilité de réactions de polysensibilisation non spécifiques.

4 - Au point de vue diagnostic, il est certain que l'association de ces trois signes :

- A. Fumigatus dans l'expectoration
- Hypersensibilité bronchique aux aérosols d'extraits
- Tests cutanés positifs

constitue un argument de valeur, mais qui est loin d'être mis au point en pratique hospitalière.

5 - Nous avons vu que des sujets infestés par *A. Fumigatus* et présentant des précipitines sériques, pouvaient avoir des tests cutanés et bronchiques négatifs. Ce phénomène peut être encore un argument supplémentaire pour expliquer la longue latence (parfois plusieurs années) séparant les premières infestations des premières manifestations cliniques pathologiques.

6 - Stanley a rapporté qu'un extrait lipoidique d'*A. Fumigatus* augmentait la réponse anticorps à d'autres antigènes, en même temps qu'une augmentation du nombre des monocytes. Cette stimulation du S.R.E. par l'extrait lipoidique d'*A. Fumigatus* peut, peut être, contribuer à sa puissance antigénique chez l'homme. En tous cas, c'est bien la preuve que les anticorps anti-aspergillaires prennent naissance à partir des éléments du système réticulo-endothélial. Cette origine est à l'heure actuelle généralement admise par tous les auteurs.

7 - Nous essayons depuis longtemps de fabriquer un antigène aspergillaire puissant. Celui préparé par Pepys, est tout de même difficile à obtenir. Actuellement, le laboratoire de Pharmacie de l'Hôpital Marie - Lannelongue, tente de fabriquer un antigène par extraction chloroformique (Bidet et Robert) La technique suivante permet d'obtenir deux résidus :

a - extractions de la culture par le chloroforme à chaud puis dissection.

b - le résidu sec est redissout dans le chloroforme puis extrait à l'ampoule à décantation en milieux aqueux acide (résidu acide).

c - le résidu chloroformique desséché est repris par NaOH dilué à chaud. Le liquide est repris dans le chloroforme : décantation à l'ampoule, on obtient un résidu alcalin que l'on neutralise.

Lors de la parution de cette thèse, aucune réaction expérimentale avec cet antigène n'a encore été effectuée. (méthode d'Ouchterlony). Nous ne pouvons donc rien dire sur la valeur de cet extrait d'*Aspergillus Fumigatus*.

oOo

ANATOMO - PATHOLOGIE

=====

Si la multiplication des Aspergillômes rend les indications chirurgicales de plus en plus difficiles, la structure anatomo-pathologique des lésions est maintenant bien connue.

Devé en 1948, puis en 1956, O. Monod, G.D. Pesle et Segrétain décrivent les premiers, la structure anatomo-pathologique des cavités aspergillaires. Ils écrivaient :

- La loge est située sur le trajet d'une bronche ou d'une bronchiole.
- Histologiquement on peut trouver :
 - . un épithélium cilié
 - . un épithélium cylindrique ou cubique
 - . une métaplasie.
- Les plans bronchiques sont rarement envahis par le champignon.
- Les vaisseaux présentent au contact de la cavité, des lésions d'artérite ectasiente.
- Le tissu pulmonaire adjacent est presque toujours parfaitement sain.

En 1956, L. Enjalbert, G. Segrétain , écrivirent, à propos de deux cas d'aspergillose thoracique :

dans la première observation, la cavité était dépouillée de revêtement épithélial,

dans la seconde observation, la cavité était tapissée par un épithélium pavimenteux métaplasique,

dans les deux cas, le parenchyme pulmonaire était très remanié (dans un cas : alvéolite subaiguë et pneumonie réticulée hypertrophique)

la congestion capillaire était intense.

En 1951, M. Lahourcade (laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux) étudie 45 observations d'Aspergillôme pulmonaire d'où il ressort que dans 29 cas, la loge aspergillaire possède une structure partiellement bronchique, alors que dans 16 cas, on ne retrouve aucun tissu cartilagineux.

En 1961, dans un travail effectué par G.D. Pesle, à l'Hôpital Marie-Lannelongue, tous les cas français d'Aspergillôme ont été repris. Cette étude avait un double but :

1 - établir statistiquement les diverses modifications histologiques trouvées au niveau des loges aspergillaires, ainsi que la structure du poumon, des bronches et des vaisseaux avoisinants.

2 - établir les incidences de l'exérèse chirurgicale dans le traitement de l'aspergillôme (ce sera l'objet de la quatrième partie de notre travail).

Nous connaissons depuis longtemps déjà, les remaniements des dilatations des bronches : transformation de la muqueuse bronchique, mais

également des parois et du tissu de soutien.

Plus récemment, l'étude des cavités résiduelles d'abcès ou de cavernes tuberculeuses nous avait montré que les cavités d'origine infectieuses détergées paraissent se recouvrir d'un épithélium bronchique, à partir de l'épithélium des bronches de drainage.

Nous savions donc, qu'il devenait impossible par l'histologie de juger de l'origine d'une cavité, et de décider s'il s'agissait d'une bronche remaniée ou d'une cavité réépithélialisée.

L'étude des cavités d'Aspergillôme nous a permis de retrouver la même diversité :

- certaines cavités manifestement tuberculeuses à l'origine, se sont montrées parfois épithérialisées, parfois pas,
- certaines cavités kystiques à l'origine présentaient parfois des parois épaisses, parfois des parois fines,
- certaines images paraissant primitives, présentaient plusieurs bronches de drainage, ce qui faisait penser à une perte de substance ayant réuni plusieurs voies afférentes.

Si nous rapportons nos constatations, c'est pour montrer simplement, qu'elles rentrent dans le cadre de la Pathologie générale et qu'il n'est pas possible d'inférer de l'histologie au diagnostic d'origine. Que les cavités soient manifestement secondaires ou présumées primitives, leurs caractères sont les mêmes :

- cavités épithérialisées :
 - épithélium bronchique normal
 - épithélium métaplasique,
- cavités non épithérialisées.

- le parenchyme contigu

- 7 fois poumon strictement sain
- 41 fois poumon pathologique
- 16 fois association, dans le parenchyme, de sclérose inflammatoire avec ou sans fibrose rétractile,
- 18 fois association, dans le parenchyme pulmonaire, d'atélectasie avec parfois, processus d'alvéolite congestive,
- 6 fois association de sclérose et d'atélectasie.

- les bronches

Elles sont le siège de deux types de manifestations :

- ectasies
- inflammations congestives

ces deux phénomènes étant isolés ou associés :

- 4 fois seulement les bronches voisines ont été normales
- 3 fois seulement les bronches de drainage étaient saines.

- Les vaisseaux

Les lésions les plus fréquemment rencontrées sont :

- l'endartérite oblitérante
- la thrombose in situ
- l'hypervascularisation
- la dissociation de la tunique moyenne des artères.

Conclusion :

La paroi est épithélialisée dans près de 72% des cas. Un tissu granuleux, télangiectasique, est pratiquement toujours associé. En tout cas, rien ne permet d'affirmer ou d'infirmer la notion d'aspergillôme primitif. Cette question reste toujours en suspens...

Bases théoriques

1 - L'étude histologique porte à la fois sur :

- la cavité
- la ou les bronches drainant la cavité
- les bronches voisines
- le parenchyme pulmonaire
- les vaisseaux.

2 - Tous les cas non opérés ont été éliminés

3 - De même que tous les cas où la description histologique était incertaine.

4 - Sur les cinq renseignements histologiques demandés, nous avons exigé la connaissance parfaite d'au moins trois d'entre eux.

5 - Nous avons également éliminé les cas où un autre champignon *Aspergillus fumigatus* était en cause et les cas où le champignon se développait dans une cavité détergée d'origine néoplasique.

6 - Enfin, nous avons ajouté à cette liste, tous les cas opérés au centre chirurgical Marie-Lannelongue et chez lesquels, une étude histologique très poussée a été faite.

Résultats :

51 cas ont été réunis:

- La paroi

- 36 fois la paroi cavitaire était épithélialisée
- 23 fois certitude de la présence d'épithélium bronchique
- 16 fois prolifération métaplasique.

Le poumon : le parenchyme pulmonaire contigu aux lésions aspergillaires est pathologique dans un peu plus de 80% des cas. Les lésions se font :

- soit sur le mode aigu : alvéolite congestive
- soit sur le mode chronique : sclérose inflammatoire avec ou sans fibrose rétractile.

(Ces aspects sont parfois associés à d'autres processus d'atteinte parenchymateuse : nécrose aseptique, fibrose tuberculeuse ...)

Les bronches :

Les bronches avoisinant la loge aspergillaire sont pathologiques dans plus de 92% des cas.

Les bronches drainant la cavité sont pathologiques dans plus de 94% des cas.

Les répercussions locales et de voisinage sont donc pratiquement constantes dans l'aspergillose broncho-pulmonaire (d'autant plus que certaines de ces modifications ont pu être antérieures à l'installation du parasite).

Les vaisseaux :

La prolifération des capillaires, la dissociation de la média, sont bien connues depuis Devé.

La vascularisation de la cavité est extrêmement riche.

Le granulome pariétal est tapissé de capillaires néoformés et l'exsudat sécrété est toujours fortement hémorragique. Parfois, les vaisseaux s'ouvrent à plein canal dans la loge. Ce remaniement vasculaire explique les hémorragies. Est-il plus important ici que dans les autres infections chroniques ?

Les lésions d'artérite, d'endartérite, d'ectasie, sont-elles le fait de la sclérose du parenchyme adjacent ? Cette sclérose est-elle due au champignon ? C'est l'avis de Nicaud et Macaigne. Est-elle due à l'inflammation causée par une maladie préexistante ? Ce que l'on peut dire, c'est que dans les aspergillooses pulmonaires pures, elle existe.

Discussion : Interpénétration aspergillôme -paroi bronchique.

Nous n'avons jamais retrouvé la pénétration de filaments mycéliens dans la paroi bronchique.

Pour O. Monod et Pesle, le champignon repose soit directement sur la paroi, soit séparé de lui par un exsudat riche en polynucléaires

Enjalbert, Segrétain, à propos de 2 cas d'aspergillose broncho-pulmonaire, affirment l'absence de pénétration de la masse fungique dans la paroi cavitaire.

Hinson, Moon et Plummer signalent la possibilité de pénétration endo-bronchique.

Lahourcade soutient la possibilité de développement endo-bronchique de la masse fungique (6 observations).

Le problème reste en suspens. Les résultats de notre travail nous feraient plutôt conclure à la rareté de l'interpénétration aspergillôme-paroi bronchique.

NOMS	Epithé lialisée	Epi. Bronch.	Epi. Métapl.	Bronches de Drainage	PARENCHYME	Bronches voisines	VAISSEAUX
R.	+	+		Infl _{toires}	Pneumonie Réticulée	Ectasies Sclérose	Hypervascu _{tion}
C.	+	+		?	Fibrose	Ectasies	R. A. S
A.	+	+	+		Pneumonie caséuse		
Q.	+	+		Infl _{toires}	Sclérose Alvéolite	Infl _{toires}	R. A. S.
L.	Nécrose	Aseptique			Forme pseudo-tumorale	Infl _{toires}	?
S.	—			Infl _{toires}	Sclérose	Infl _{toires}	?
B.	+	+		Infl _{toires}	Infl _{toire}	Infl _{toires}	Endartérite
M.	+	+		Infl _{toires}	Sclérose hyaline	Infl _{toires}	Endartérite
J.	+	+		Infl _{toires}	Inflammatoire	Infl _{toires}	Endartérite
L.	Nécrose	Aseptique		Infl _{toires}	Surinfection	Infl _{toires}	Hypervascu _{tion}
F.	+			Infl _{toires}	Sclérose	?	?
D.	+	+		?	R. A. S	?	Segments d'arrêt
E.	+			D. D. B	Alvéolite diffuse	D. D. B.	Endothélite + Thromboses
L.	—			D. D. B + Infl _{toires}	Alvéolite	Infl _{toires}	Endothélete Proliférante

F.....	+		+	D.D.B	Alvéolite	D.D.B	Thromboses
E.....	+	+		D.D.B	Alvéolite	D.D.B	
B.....	+	+	+	Infl ^{toire}	Alvéolite	Normales	Dissociation de la média Thromboses
S.....	+			D.D.B	Alvéolite	D.D.B	Thromboses Scl. Elastique
G.....		—		D.D.B	Lésions Folliculaires	D.D.B	Endothélite + Sclérose média
P.....	+	+	+	D.D.B	Nécrose:	D.D.B	Endothélite + Sclérose média
P.....	—				Alvéolite		Endothélite proliférante
J.....	—			D.D.B	Alvéolite Chronique	Normales	Endothélite
L.....		—		?	?	Normales	?
B.....	+	+	—		Normal	Normales	Normaux
V.....			—		Sclérose		
V.....					Atélectasie		
L.....	+	+	+	D.D.B	Pneumonie Réticulée Sclérose	D.D.B Infl ^{atoires}	?
B.....	+		+		Fibrose	Infl ^{atoires}	Thromboses
P.....	+	+			Emphysème		

L.....	+	+	+	?	Sclérose	?	
D.....	+	+		Normale	Normal	Rétractées	
M.....	+	+			Fibrose cicatricielle		
B.....	+		+		Atelectasie	D. D. B	
G.....	<u>+</u>	+			Atelectasie		
B.....		+		D. D. B	Normal	Congestives Secrétantes	
T.....	+	+	<u>+</u>	D. D. B	Sclérose	D. D. B	Hypervas ^{tion} ₋
G.....	—	—		D. D. B	Sclérose + Rétraction		Hypervas ^{tion}
C.....		+			Fibrose		Hypervas ^{tion}
T.....	+	+	+	D. D. B	Normal	Normales	Normaux
K.....	<u>+</u>	<u>+</u>		D. D. B	Sclérose		
S.....	+	<u>+</u>	<u>+</u>		Atélectasie		
F.....	÷		+	D. D. B	Atélectasie + Fibrose	D. D. B	
G.....	+		+	Infl ^{toine}	Atélectasie + Fibrose		

P.....	+		+	Infl ^{toire}	Normal	Infl ^{toires}	
Le C....	+		+	Infl ^{toire}	Atélectasie	Infl ^{toires}	Hypervas ^{tion}
G.....	+		+	Infl ^{toire}	Atélectasie	Infl ^{toires}	
C.....	+		+	Infl ^{toire}	Atélectasie	Infl ^{toires}	Endartérite Oblitérante
R.....			+	Infl ^{toire}	Atélectasie + Sclérose	Infl ^{toires}	
C.....	+		+	Infl ^{toire}	Atélectasie	Infl ^{toires}	Hypervasc ^{tion}
H.....					Normal		Néo-vaisseaux
E.....				D.D.B	Alvéolite + Sclérose	D.D.B	Endothélite Proliférante

PROBLEMES CHIRURGICAUX DE L'ASPERGILLOSE

=====

Après la publication par les auteurs britanniques d'une part, et les auteurs hollandais d'autre part, de leurs positions actuelles sur les problèmes posés par l'aspergilliose, il nous a paru intéressant de préciser par une enquête, les problèmes devant lesquels se trouvent les auteurs français.

A la suite des travaux de O. Monod et de ses Collaborateurs, l'étude de cette affection, a pris un développement et la multiplication des cas permet à l'heure actuelle, nous semble-t-il, d'expliquer un certain nombre de faits et de préciser les points qui n'ont pu encore trouver d'explication.

Grâce à l'amabilité de leurs auteurs, nous avons pu dresser une liste des cas connus avec quelques renseignements .

Quatre questions furent soulevées par l'enquête :

- 1 - Aspergillôme primitif, aspergillôme secondaire,
- 2 - Hémorragies, hémoptysies,
- 3 - Difficultés opératoires et post-opératoires,
- 4 - Possibilité de traitement médical.

I - Aspergillôme primitif,
Aspergillôme secondaire .

=====

Dans son dernier rapport sur l'aspergillôme, en Grande-Bretagne, Plummer en décrit deux formes :

- une forme kystique
- une forme à paroi épaisse, secondaire à la tuberculose, un abcès, ou autre affection nécrosante du poumon.

Il estime que si dans les formes kystiques, l'intervention chirurgicale est une bonne thérapeutique, dans les formes à paroi épaisse avec une cavité très remaniée, le risque opératoire est très grave, au point de contraindre l'intervention.

Les complications post-opératoires qu'il signale sont : la fistule bronchique, l'empyème, jamais l'hémorragie.

Si nous savons les difficultés opératoires et post-opératoires immédiates de certaines interventions, il ne nous semble pas que des complications secondaires soient si fréquentes. Par contre, les complications hémorragiques de la maladie elle-même, nous paraissent devoir emporter la décision.

Tout d'abord, la distinction entre les formes kystiques simples et les formes remaniées, ne nous a pas paru être fonction de l'étiologie de l'affection. Certaines formes secondaires à des kystes aériens avaient des parois fibreuses épaisses et certaines cavernes tuberculeuses secondairement infectées avaient des parois fines avec assez peu de remaniement périphérique.

Dans ces conditions, nous n'avons pu suivre cette classification et nous prenons tous les cas dans leur ensemble.

Ce que nous pouvons voir dans 93 cas : c'est la présence d'une cavité connue avant la découverte de l'aspergillôme dans 45 cas (près de la moitié) ; 34 fois on n'a pas de renseignements, 14 fois il existait une image normale avant la découverte de l'aspergillôme.

Tous les auteurs français sont d'accord pour reconnaître que les formes secondaires sont les plus fréquentes et qu'il est actuellement impossible de prouver l'existence de la forme primitive, mais également impossible de prouver le contraire.

Types d'intervention :

Lobectomies	40
Bilectomies	3
Segmentaires	19
Pneumonectomies	5
Pneumotomies	4 (1ère par Monod)
Exploratrice	1
Non opérés	20
Non précisé	1
Opération pour 2 localisations	3
Bilatéral en un temps	1 (Monod)

II - Problème de l'hémorragie

Sur 93 malades :

- 71 ont présenté des hémoptysies
- 21 n'ont pas présenté d'hémorragie
- 1 cas non précisé.

Dans la plupart des cas, l'hémoptysie est un signe important du diagnostic. Peut-on en trouver l'explication ? Nous avons fait rechercher chez plusieurs malades des troubles de la crase sanguine ou des fragilités capillaires. Tous les examens ont été négatifs, même lorsque les malades ont fait des complications hémorragiques.

Sur le plan histologique, les remaniements vasculaires sont importants : endartérites, signalées par la majorité des auteurs et allant jusqu'à l'ectasie et l'ouverture à plein canal d'un vaisseau dans la cavité.

L'hypervascularisation inflammatoire explique d'autre part le suintement et par là-même, les hémoptysies de petite abondance.

Ces lésions inflammatoires font comprendre également les hémorragies per-opératoires que l'on peut signaler si souvent.

Nous ne chercherons pas à expliquer les fibrinolyse que nous avons rencontrées deux fois. Cependant, il est certain qu'une grosse hémorragie chez un malade mal oxygéné, se retrouve souvent dans les prémices de cet accident dramatique.

Or ces deux conditions sont réunies chez les malades porteurs d'aspergillôme qui saignent.

Si nous abordons ce sujet, c'est surtout pour inciter les médecins à faire opérer les aspergillômes avant la période de surinfection et d'hémorragies répétées.

III - Problèmes chirurgicaux

- Sur les 77 cas pour lesquels nous avons eu des renseignements sur l'intervention :

34 fois celle-ci a été facile,

28 fois elle a été difficile, soit plus d'un tiers des cas.

- Quant aux suites :

53 fois elles ont été faciles

15 fois elles ont été difficiles.

Difficultés des suites : (15 cas)

9 décès :

. 3 hémorragies

. 1 insuffisance hépatique aigue avec hémorragie

. 2 insuffisances respiratoires

. 1 urémie

. 2 de cause inconnue

6 suites difficiles :

. 3 hémorragies

. 3 insuffisances respiratoires

Quelles sont ces difficultés ?

Tout d'abord, celles de toutes les infections chroniques . Il s'agit de remaniement tissulaire au contact des lésions :

- difficulté de décollement pariétal

- difficulté de l'ouverture des plans de clivage.

Rappelons les difficultés rencontrées dans la libération du pédicule pulmonaire, car elle est la règle. Le nombre de ganglions inflammatoires qui enserrant l'artère ou la symphyse de celle-ci sur la bronche, demande

parfois une attention très spéciale.

Difficultés dues à l'insuffisance respiratoire et à l'hémorragie .

Mais toutes ces difficultés sont en fait classiques en chirurgie thoracique et n'ont pas ici de caractères particuliers.

Par contre, une question se pose , c'est celle de la date et de la technique à choisir dans les formes qui saignent abondamment. Il s'agit parfois d'un problème vital et le retard apporté à la décision est la cause de plusieurs décès de notre statistique.

Nous croyons qu'il est illusoire d'attendre la fin de l'hémorragie. Il s'agit d'une urgence un peu semblable à celle d'un ulcère calleux qui saigne : si l'on ne ferme pas le robinet le malade mourra d'hémorragie.

Quelle technique utiliser ?

Si le pédicule est facile à atteindre, le premier geste est de lier le pédicule vasculaire. Après, on peut choisir l'intervention la plus utile et réanimer le malade avant de resséquer le parenchyme.

Parfois, on tombe sur un poumon indécollable : le plus sage semble être la pneumotomie avec bon nettoyage de la cavité et méchage. Nous avons eu une fois un résultat partiel-mais qui a sauvé la vie du malade- avec cette technique. Dans un temps ultérieur , nous avons pu faire la pneumonectomie dans des conditions moins dramatiques.

IV - Traitement médical

La découverte d'un traitement médical introduit, à l'heure actuelle, un élément nouveau dans les indications.

Jusqu'à présent, la seule thérapeutique médicale dont nous disposions était la Nystatine qui, même à dose élevée, était rarement efficace. L'amphotéricine B paraît beaucoup plus active. Elle permettra, dans les cas limites où le risque chirurgical est élevé, de transformer une cavité parasitée en une cavité détergée. Si l'intervention reste impérative sur un tissu peut-être moins congestif, elle sera facilitée. En effet, nous pensons comme les auteurs hollandais, que le parasite, s'il est peu pathogène par lui-même, favorise les hémorragies.

La pneumotomie avec fermeture immédiate ou retardée trouve son indication dans un autre ordre de faits : il s'agit de formes multiples ou bilatérales, soit que le sacrifice parenchymateux soit trop important pour la fonction respiratoire, soit qu'il soit disproportionné avec les troubles. Il nous semble que dans ce cas, elle devra être associée à un traitement médical pour éviter les disséminations qui semblent rares, mais surtout la persistance d'implantation dans des récessus que l'on n'aura pu déterger.

D'autre part, elle risque de laisser des cavités dont le devenir bactériologique n'est pas sans être problématique. A ce propos, nous pensons nécessaire de rappeler quelques-unes des connaissances sur les productions d'*Aspergillus Fumigatus* :

- En 1938, Anslow, Raistrick, puis en 1942 Oxford et Raistrick isolent à partir de cultures la fumigatine. Elle présente une action antibactérienne sur les Gram + et - .

- La fumigatine , découverte par Waksman en 1942 , serait non seulement bactériostatique , mais également bactéricide et aurait une action élective sur les Gram + .

- L'acide aspergillaire, dont la similitude avec la fumigacine est probable, présenterait en plus de son action antibactérienne une toxicité telle, qu'injectée à la dose de 10 milligrammes elle tue en quelques minutes des souris de 20 grammes et injectée à faible dose, entraîne des dégénérescences hépatiques et rénales.

Enfin, reprenant les travaux de Vandremmer, Soltys puis Asheshow, mettent en évidence une action d'extrait d'*Aspergillus* sur les bacilles acido-alcool-résistants. Une dilution au 400.000ème, inhiberait la culture du B.C.G., mais n'aurait pas d'action sur le bacille aviaire.

Ces quelques données expliquent peut-être le balancement entre la flore bactérienne, bacillaire et l'*Aspergillus*.

Conclusion

Il nous semble que l'aspergillôme, quelle que soit sa forme, doit être opéré dès que le diagnostic est porté et si la fonction respiratoire le permet.

Le traitement médical par l'Amphotéricine B est réservé aux contr' indications chirurgicales.

L'intervention la plus limitée possible est suffisante car il n'existe pas de risque de réensemencement. La pneumonie peut dans certains cas, suffire. En cas d'hémorragie, intervention immédiate, sans attendre la fin hypothétique du saignement.

Le risque de complications secondaires est négligeable, en comparaison des risques propres à l'évolution de la maladie.

CONCLUSION

=====

Nous espérons que ce travail apporte des notions nouvelles en matière d'aspergillose bronchique.

Nous pensons que la théorie cyclique de l'aspergillôme bronchectasiant est parfaitement défendable. Le diagnostic posé précocément permettrait ainsi d'éviter ces évolutions traînantes, ces complications hémorragiques souvent alarmantes. L'intérêt de cette théorie cyclique réside en le fait, précisément, que le diagnostic peut être porté à un stade où un traitement médical bien conduit éviterait la formation de l'aspergillôme, faisant espérer la guérison.

Tout désordre allergique d'ordre respiratoire qui ne fait pas ses preuves, chez lequel aucun des allergènes habituels n'est retrouvé, doit orienter vers une infestation récidivante à *Aspergillus Fumigatus*, surtout si le champignon est retrouvé dans l'expectoration.

Certes, les examens complémentaires sont actuellement difficiles à appliquer : les tests cutanés (cuti et intra-dermo-réactions) sont encore peu spécifiques, et le conflit antigène-anticorps difficile à mettre en évidence. En tout cas des tests cutanés positifs constituent un excellent argument de présomption en faveur du diagnostic.

La difficulté des diverses investigations sérologiques est due à la complexité antigénique d'*aspergillus fumigatus*. Il est certain, que des travaux aussi importants que ceux effectués par Pepys à Londres et par Segrétain à l'Institut Pasteur de Paris, même s'ils sont encore du domaine de la recherche expérimentale, constituent un appoint capital dans l'étude de l'aspergillose. Les méthodes de Grabar et d'Ouchterlony ne sauraient, à l'heure actuelle, être appliquées en Médecine courante. Un grand pas sera fait, en tout cas, lorsqu'un antigène aspergillaire valable sera mis au point.

Quant à la structure histologique des cavités aspergillaires, il semble que ce que nous écrivons sera reconnu par tous les auteurs. Sans nier l'indiscutable fréquence des cavités secondaires, il faut envisager la possibilité de cavités primitives dont il est impossible à présent d'affirmer ou d'infirmer l'existence. Selon nous, les réinfestations successives peuvent déterminer au bout de plusieurs mois ou années des désordres bronchiques tels que l'évolution d'un aspergillôme bronchectasiant sur une paroi initialement saine, nous paraît parfaitement plausible.

Enfin, l'exérèse chirurgicale nous a posé certains problèmes. L'intervention est souvent difficile, hémorragique, prolongée.

Malgré le soin apporté à l'hémostase per-opératoire, les risques hémorragiques post-opératoires persistent. Ce sont des hémorragies importantes, prolongées, difficilement contrôlables parfois. Ce danger post-opératoire n'est pas à négliger : il peut mettre en jeu la vie du malade.

Le traitement médical anti-mycosique spécifique, apparaît encore à l'heure actuelle ne devoir être considéré qu'en traitement d'appoint, applicable à des lésions évoluant depuis des années, le plus souvent.

Toutefois, l'association Amphotéricine B - corticoïdes semble donner de bons résultats selon certains auteurs.

En définitive, il faut savoir penser à l'aspergillose bronchique. Il s'agit d'une maladie d'avenir.

Faire le diagnostic tôt, c'est éviter à ces malades une longue évolution souvent grevée de complications graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Enfin, le 19 Juin 1961, sous la présidence du Professeur Ségretain, s'est tenu, à l'Institut Pasteur de Paris, un colloque de Mycologie médicale consacré à l'Aspergillose.

Les principales communications ont été les suivantes :

1 - Olivier Monod

Responsabilité de l'injection de Pénicilline dans l'apparition d'un choc anaphylactique chez un sujet porteur d'Aspergillose.

2 - Herzog (Hôpital Foch)

Description unique en son genre d'un Aspergillôme à bascule.

3 - Pepys

Préparation de tests quantitatifs dans le sérum de sujets porteurs d'aspergillose selon la technique d'hémo-glutination, mais difficulté du fait du pouvoir hémolysant du champignon.

4 - Dans le service du Professeur Bariéty

Description d'une forme particulière d'Aspergillose alvéolaire.

5 - Confirmation, par tous les auteurs, de l'existence des formes primitives et secondaires de l'aspergillôme bronchectasiant.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. H. Galliard

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. L. Binet

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. Sarrailh

BIBLIOGRAPHIE

=====

- ANSEL 1 - Cours de mycologie et de Parasitologie (années 1960-61)
 2 - Manuel de Mycologie médicale.

BADROUILLARD R.
 Mégamycetomes pulmonaires (Lyon 1956, Thèse 206).

BEAMER Immunology of Mycotic infection
 (American J. Clin. Pathol. 1955-25-26).

BEERMAN and INGRAHAM
 Intra-dermal tests in the diagnosis of certain infectious
 diseases.
 (American J. Med. Sci. 1950-220-435)

BERTHAUX P.
 La réaction antigène-anticorps : immunologie humorale
 (Revue du Praticien tome 8 , n° 12 - avril 1958).

 Anticorps et complément
 (Revue du Praticien tome 8, n° 12, avril 1958)

 Bases générales de l'Immunologie
 (Revue du Praticien - 11 Mai 1960)

 Bases immunologiques des séro-réactions
 Evolution générale du diagnostic sérologique
 (Revue du Praticien - tome 11 - n° 14 - Mai 1961)

BIGUET, HARVEZ et TRAN VAN LI
 Possibilité d'application aux champignons pathogènes de la
 méthode d'Ouchterlony et de l'immuno-électrophorèse.
 (Colloque d'immunologie - Marseille Mai 1959).

CAMPBELL C.

Diagnostic des mycoses
(2 symposium de mycologie médicale de l'Académie des
Sciences de New-york)

CECILE

Crise d'Asthme et état de mal asthmatique
(Revue du Praticien 11 Fév. 1958 p. 479)

CHABAUD

Phénomènes d'immunité en parasitologie
(Cours de l'année 1960 Paris)

CHARPIN

Traitement de fond de l'asthme bronchique
(Revue du Praticien 11 Février 1958, p. 547)

CHEBAT et ISRAEL ASSELAIN

Frontières de l'asthme
(Revue du Praticien 11 Fév. 1958 p. 521)

CITRON et PEPYS

Directs sensitivity tests in broncho-pulmonary aspergillosis
(Fungus disease and their treatment 1958 Butterworth and
C^o - Londres).

COUDERT et COLY

Essai d'application de la réaction d'agglutination des particu-
les de collodion à quelques parasitoses
(Annales de Parasitologie humorale comparée 1956 - 2 - 489)

DOLLE G.

L'Aspergillose pulmonaire
(Paris 1960 - Thèse n° 77)

DROUHET E.

L'Amphotéricine B dans la thérapeutique des mycoses
profondes.
(Bulletin de la Société Française de Mycologie Médicale -
Scéance du 8 Avril 1960.

FOURNIER

Laboratoires
(Notes pour l'utilisation de l'Aspergilline - 1950)

GUIBERT L.

Extraits allergéniques pour le diagnostic et traitement des
maladies allergiques. Recueil de l'Institut Pasteur. Service
des allergènes.

GUIBERT et COMBES

Spécificité des allergènes

(Revue de Médecine Pratique n° 43, septembre 1959.)

HINSON, MOON et PLUMMER

Aspergillose broncho-pulmonaire : 8 nouveaux cas

(Thorax - décembre 1952).

HUGUES, GOURLEY, BURWELL

Primary pulmonary Aspergillosis

Annals of Surgery. Vol. n° 144, July 1956.

KLIGMAN and DELAMATER

The Immunology of the human mycoses

(Annales Revue Microbiologie, 1950, p. 283)

LAHOURECADE

Aspergillome pulmonaire - Pathologie et Pathogénie

(Revue de Path. Biologie, 1961 Vol. 9 - n° 1, 2 - p. 17 à 37.)

LANGERON

Allergie et phénomènes allergiques

(Sciences Médicales de Lille n° 3 - 1961)

LAPIERRE

Phénomènes d'immunité en parasitologie

(Enseignement à la Faculté de Médecine de Paris - Cours du 16 février 1961).

MERKLEN F.P.

1 - Allergie et hypersensibilités non allergiques

2 - Anaphylaxie et sensibilisation

(Revue du Praticien - Tome X - n° 14 - 11 mai 1960)

MEYER, MONOD, PESLE

Aspergillome bronchique

(Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris n° 19-20 p. 554.)

MIKOL C.

Test de sensibilisation.

(Revue du Praticien - Tome X , n° 14 - 11 mai 1960.)

MONOD, PESLE, MEYER

L'Aspergillome bronchectasiant

(La semaine des Hôpitaux , n° 61, octobre 1957)

ORIE, de VRIES, KIKSTRA

Growth of *Aspergillus* in the human lung
Aspergilloma and *aspergillosis*
 (The American Review of respiratory Diseases Nov. 1960
 n° 5, p. 649).

PEARSON and BAYLIS

Treatment of chronical asthma with prednisolone and the newer
 stéroïds.
 (Brit. Med. Journal. 1961 p. 315 à 319 - 1/5.222)

PEPYS, RIDDEL, CITRON, CLAYTON, SHORT

Signification immunologique et sérologique dans l'aspergillose
 (American Review of respiratory diseases - August. 1959 -
 Volume 80 - Number 2 - p. 167)

PERRAULT, PHILBERT

Physiopathologie et composantes étiologiques de l'asthme
 (Revue du Praticien - 11 Fév. 1958, n° 5)

PESLE G.D. L'Aspergillose : formes cliniques et traitement.

(Revue de Pathologie générale et de Physiologie clinique.
 n° 683 - Déc. 1956, p. 1671.

PROCKNOW and LOEWEN

Pulmonary *Aspergillosis* with cavitation secondary to
 histoplasmosis.
 (The American Review of respiratory diseases.
 July 1960 - p. 101.)

RIOUX et PAGES

Sur un cas d'aspergillome pulmonaire
 (Bulletin de la Société Française de Mycologie, Séance du
 8 avril 1960)

RONGIERES et PESLE

Maladie des Batteurs - Poumons des Fermiers
 Journal français de Médecine et de chirurgie thoraciques
 Tome XV, n° 1 - 1961 - p. 73 à 79.

SCARINCI C. Sur l'aspergillose primitive chronique du poumon

Presse Médicale 1958 - 66 - n° 91 - p. 2.083.)

SEELIGER H.

Mycologische Sérodiagnostik
(1958 - Ambrosius Barth, ed.)

SEGRETAIN et DROUHET

Phénomènes d'immunité dans les Mycoses
(Pathologie biologique Vol. n° 8, n° 3-4 - p. 289)

TURIAF et MARLAND

Asthme et troubles de la fonction thyroïdienne
(Semaine des Hôpitaux de Paris - 1954 - n° 14 - p. 705-713)

TURIAF

Asthme de l'adulte
Revue du Praticien - 11 Fév. 1958, p. 491

TURIAF, ROSE, Mde BASSET, JEANJEAN

Muqueuse bronchique de l'asthmatique
Revue du Praticien, 11 Fév. 1958, p. 533.

VAUDREMER Action de l'extrait filtré d'A. Fumigatus sur les bacilles
tuberculeux (1ère note)
(C.R. Société de Biologie - 1913 - 74 - p. 278)

VAUDREMER Action de l'extrait filtré d'A. Fumigatus sur le B.K.
(2ème note).
C.R. Société de Biologie - 1913 - 74 - p. 752.

VIALA

Essai des description et de différenciation radiologique
des mycoses pulmonaires - Thèse 1960 - Paris.

WAKSMAN, HORNING, SPENCER

The production of 2 antibacterial substances : fumigacin and
clavacin
(Science - August 1942 - p. 202.)

WAKSMAN, HORNING, SPENCER

Two antagonistic fungi A. Fumigatus and A. Clavatus and
their antibiotic substances.
(J. Bactério. March. 1943.)

WARME R.

Réactions immunologiques dans l'aspergillose broncho-
pulmonaire - Thèse 1939 - Paris



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Telephone : ODÉon 58-90